

DT12 d PCT/PTO 28 JAN 2005

DOCKET NO.: 265084US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Mauro NAPOLETANO, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/EP03/08448

INTERNATIONAL FILING DATE: July 29, 2003

FOR: MACROLIDE COMPOUNDS ENDOWED WITH ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

COUNTRY
Italy**APPLICATION NO**
MI2002A 001726**DAY/MONTH/YEAR**
01 August 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/EP03/08448. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

10/522671

PCT/EP03/08448

PCT/PTO

28 JAN 2005

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MARCHI, Massimo
Marchi & Partners S.r.l.
Via Pirelli, 19
I-20124 Milano
Italy

RICEVUTO
RECEIVED

17 NOV. 2003

MARCHI & PARTNERS

Date of mailing (day/month/year) 06 November 2003 (06.11.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference MM/03048/PCT ✓	
International application No. PCT/EP03/08448 ✓	
International filing date (day/month/year) 29 July 2003 (29.07.03) ✓	
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 01 August 2002 (01.08.02) ✓
Applicant ZAMBON GROUP S.P.A. et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
01 Augu 2002 (01.08.02)	MI2002A 001726	IT	30 Octo 2003 (30.10.03)

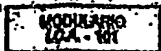
The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

Frédéric SONTAG (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 8391



10/522671

Mod. C.E. - 1-4-7

PCT/EP 03/08441

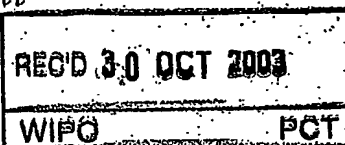
Rec'd PCT/PTO 28 JAN 2005

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2



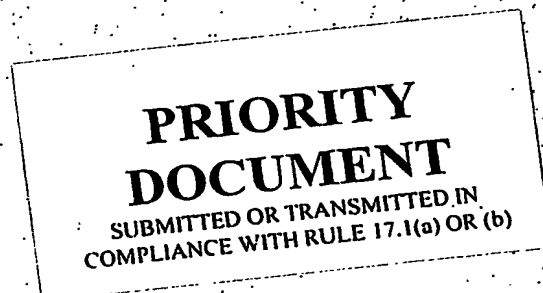
Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

N. **MI2002 A 001726**

Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

Inoltre istanza di correzione e integrazione depositata alla camera di commercio di Milano con verbale n° MI-V000613 il 07/03/2003 (pag.16).

Roma, li 9 LUG. 2003



per IL DIRIGENTE

Paola Giuliano

Dr.ssa Paola Giuliano

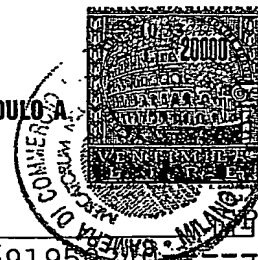
BEST AVAILABLE COPY

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione ZAMBON GROUP S.p.A.
Residenza VICENZA (VI) codice 0069195

2) Denominazione _____
Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome PANOSSIAN Stefano cod. fiscale _____

denominazione studio di appartenenza ZAMBON GROUP S.p.A.

via Lillo del Duca n. 10 città BRESSO cap 120091 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) _____ gruppo/sottogruppo _____/_____

Macrolidi ad attività antiinfiammatoria

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA _____/_____/_____

N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) NAPOLETANO Mauro 3) MEREU Andrea

2) MORIGGI Ermanno 4) ORNAGHI Fernando

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

SCIoglimento RISERVE

Data

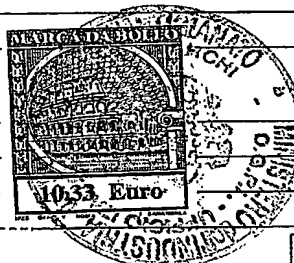
N° Protocollo

1) _____

2) _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI



DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) 12 PROV n. pag. 87

Doc. 2) 1 PROV n. tav. 1

Doc. 3) 1 RIS

Doc. 4) 1 RIS

Doc. 5) 1 RIS

Doc. 6) 1 RIS

Doc. 7) 1

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

lettera d'incarico, procura conferimento procura generale

designazione inventore

documenti di priorità con traduzione in italiano

autorizzazione o atto di cessione

nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale EURO QUATTROCENTOSETTANTADUE/56

obbligatorio

COMPILATO IL 129/10/2002

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Stefano Panossian

CONTINUA SI/NO SI

N. iscriz. Albo 282 BM

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

C.C.I.A.A. MILANO

MILANO

codice 15

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA MI2002A 001726

Reg. A.

L'anno millenovecento DUEMILADUE, il giorno UNO, del mese di AGOSTO

Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, chiesta da _____

01 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

Sabrina Crespi



L'UFFICIALE ROGANTE
M. CORTONESE

FOGLIO AGGIUNTIVO n. 01 di totali 01

DOMANDA N. MI2002A 001726

REG. A

A. RICHIEDENTE (I)

N.G.

<input type="checkbox"/>	Denominazione			
	Residenza		codice	
<input type="checkbox"/>	Denominazione			
	Residenza		codice	
<input type="checkbox"/>	Denominazione			
	Residenza		codice	
<input type="checkbox"/>	Denominazione			
	Residenza		codice	
<input type="checkbox"/>	Denominazione			
	Residenza		codice	
<input type="checkbox"/>	Denominazione			
	Residenza		codice	

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

Q5	MORAZZONI Gabriele		
Q6	LONGONI Roberto		
Q7	RIVA Carlo		
Q8	PACCHETTI Luciano		
Q9	PELLACINI Franco		

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R	SCIOGLIMENTO RISERVE Data	N° Protocollo

FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I)

Stefano Panossian

N. iscriz. Albo 282-BM

SPAZIO RISERVATO ALL'UFFICIO CENTRALE BREVETTI

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PATENTALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI 2002 001726 REG. ADATA DI DEPOSITO 01/08/2002
DATA DI RILASCIO

D. TITOLO

Macrolidi ad attività antiinfiammatoria

L. RIASSUNTO

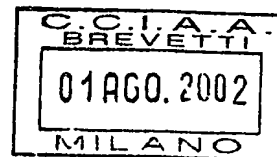
Vengono descritti macrolidi ad attività antiinfiammatoria e, più in particolare, derivati macrolidici privi del cladinosio in posizione 3 ad attività antiinfiammatoria, loro sali farmaceuticamente accettabili e composizioni farmaceutiche che li contengono in qualità di principio attivo.

M. DISEGNO



"Macrolidi ad attività antiinfiammatoria"

Descrizione



La presente invenzione riguarda macrolidi ad attività antiinfiammatoria e, più in particolare, riguarda derivati macrolidici privi del cladiniosio in posizione 3 ad attività antiinfiammatoria, loro sali farmaceuticamente accettabili e composizioni farmaceutiche che li contengono in qualità di principio attivo.

È noto che diversi antibiotici, in particolare la classe dei macrolidi a 14 atomi derivati di eritromicina, sono dotati di proprietà antiinfiammatorie in aggiunta all'attività antibatterica [Clin. Immunother., (1996), 6, 454-464].

Eritromicina è un macrolide naturale (The Merck Index, XIII edizione, n° 3714, pag. 654) che ha avuto un uso clinico molto ampio nel trattamento di infezioni causate da batteri Gram-positivi, da alcuni Gram-negativi o da Micoplasmi.

Recentemente l'interesse della comunità scientifica si è rivolto verso la componente antiinfiammatoria ed immunomodulatrice di eritromicina e derivati [Journal of Antimicrobial Chemotherapy, (1998), 41, Suppl. B, 37-46].

Tale attività è ben documentata sia da studi clinici sia da esperimenti in vivo ed in vitro.

Ad esempio, i macrolidi si sono rivelati efficaci nella terapia di patologie infiammatorie quali le panbronchioliti [Thorax, (1997), 52, 915-918], l'asma bronchiale [Chest, (1991), 99, 670-673] e la fibrosi cistica [The Lancet, (1998), 351, 420], sia in modelli animali di infiammazione quali, ad esempio, la peritonite indotta nel topo da zimosan [Journal of Antimicrobial Chemotherapy, (1992), 30, 339-348] e l'accumulo di neutrofili indotto da endotossina nella trachea di ratto [Antimicrobial Agents and Chemotherapy, (1994), 38, 1641-1643] sia in studi in

vitro su cellule del sistema immunitario, quali i neutrofili [The Journal of Immunology, (1997), 159, 3395-4005] e i linfociti T [Life Sciences, (1992), 51, PL 231-236] o sulla modulazione di citochine, quali l'interleuchina 8 (IL8) [Am. J. Respir. Crit. Care Med., (1997), 156, 266-271] o l'interleuchina 5 (IL-5) [domande di brevetto EP 0775489 ed EP 0771564, a nome Taisho Pharmaceutical Co., Ltd].

La somministrazione di macrolidi a soggetti asmatici è accompagnata da una riduzione della ipersecrezione e della ipersensibilità bronchiale (Inflammation, Vol. 20, No. 6, 1996) conseguente ad una loro interazione con i neutrofili; questa interazione impedirebbe a molti lipidi bioattivi, implicati nella patogenesi dell'asma bronchiale, di esplicare la loro attività membrana-destabilizzante proinfiammatoria.

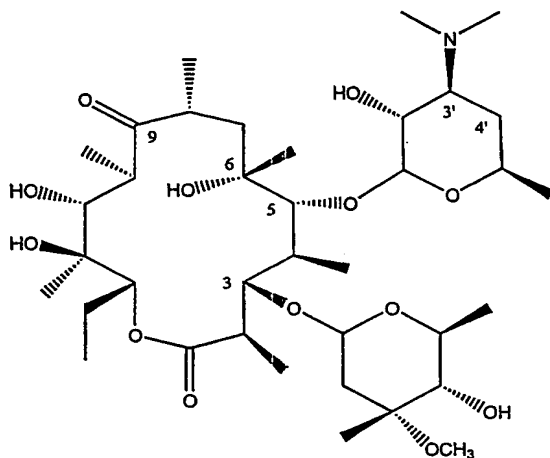
La peculiare efficacia terapeutica dei macrolidi in patologie in cui i tradizionali farmaci antiinfiammatori, quali ad esempio i corticosteroidi, si sono rivelati inefficaci [Thorax, (1997), 52, 915-918, già citato] giustifica il notevole interesse nei confronti di questa nuova potenziale classe di antiinfiammatori.

Tuttavia, il fatto che i macrolidi classici posseggano una potente attività antibatterica non ne consente l'uso allargato nel trattamento cronico di processi infiammatori non causati da microrganismi patogeni; questo, infatti, potrebbe causare la rapida insorgenza di ceppi resistenti.

Sarebbe quindi desiderabile disporre di nuove sostanze a struttura macrolidica che presentino attività antiinfiammatoria e che siano al tempo stesso prive di proprietà antibiotiche.

Per maggior chiarezza riportiamo la formula di eritromicina in cui viene indicata

la numerazione adottata nella presente domanda di brevetto.



In letteratura sono descritte numerose classi di derivati di eritromicina dotati di attività antibatterica caratterizzati da una maggior stabilità agli acidi e, quindi, da migliori proprietà farmacocinetiche.

La domanda di brevetto WO 96/18633 a nome Zambon Group descrive derivati di Eritromicina A 9-[O-(amminoalchil)ossime] dotati di attività antibiotica nei confronti di microrganismi Gram-positivi e Gram negativi.

Nella domanda di brevetto WO 99/16779 a nome Abbott Laboratories sono descritti dei chetolidi, derivati di eritromicina, modificati in posizione 3' e 6-O-sostituiti utilizzati nel trattamento di infezioni batteriche.

Nella domanda di brevetto JP 2001181294 (Hokuriku Pharmaceutical Co.) sono descritti 9-ossimmino derivati di eritromicina esterificati in posizione 3 e 3' modificati utili come antibatterici e agenti antiulcera.

Tra i macrolidi descritti in letteratura pochi sono 3'-desdimetilammino-9-ossimmino derivati.

Nella domanda di brevetto EP 0254534 (Robinson, William S.) viene rivendicata

una amplissima classe di macrolidi e tra questi sono descritti l'eritronolide A 9-O-metilossima e dei 9-ossimmino derivati di eritromicina A tra cui la 3'-desdimetilammino-3',4'-deidroeritromicina A 9-O-metilossima.

La suddetta domanda di brevetto rivendica composti ad attività antivirale.

Nel brevetto US 3.928.387 (Hoffmann-La Roche Inc.) vengono descritti la 3'-desdimetilammino-3',4'-deidroeritromicina A 9-ossima e l'eritronoide A 9-ossima come intermedi utili per la preparazione dell'antibiotico 1745A/X.

In letteratura sono descritte alcune classi di derivati di eritromicina dotate di attività antiinfiammatoria.

Ad esempio nelle già citate domande di brevetto europeo a nome Taisho vengono rivendicati derivati di eritromicina modificati in posizione 3, 9, 11, e 12, come potenti inibitori della sintesi di IL-5.

L'uso di eritromicina come antiinfiammatorio che agisce riducendo il rilascio di interleuchina 1 attraverso l'inibizione della glicoproteina di mammifero mdr-P è rivendicato nella domanda di brevetto WO 92/16226 a nome Smith-Kline Beecham Corporation.

Nella domanda di brevetto WO 00/42055 a nome Zambon Group sono descritti 3'-desdimetilammino-9-ossimmino macrolidi dotati di attività antiinfiammatoria e privi di attività antibiotica.

Un effettivo contributo all'attività antiinfiammatoria svolta dai macrolidi è riconducibile alle modificazioni da essi apportate ad alcune funzioni metaboliche dei neutrofili.

In particolare, in più studi, si è dimostrato che i derivati macrolidici intervengono sulla esocitosi [Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1996, 38, 81] e sulla



produzione di sostanze ossidanti da parte dei leucociti polimorfonucleati (PMF)

[Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1989, 24, 561].

Il ruolo di elemento strutturale chiave nella modulazione delle suddette attività metabolico-funzionali dei neutrofili è stato attribuito alla presenza di L-cladinosio in posizione 3 sull'anello dei derivati macrolidici [The Journal of Immunology, 1997, 159, 3395-4005, già citato].

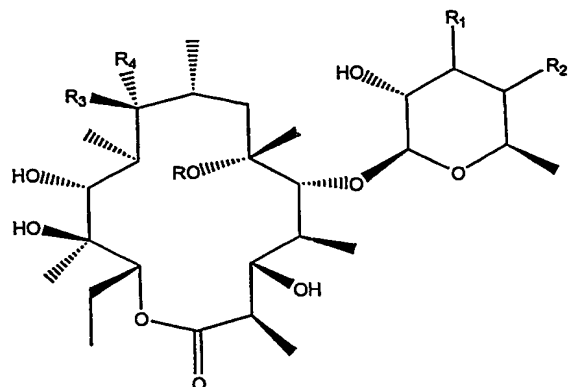
L'azione dello zucchero, secondo l'articolo sopra citato, potrebbe essere legata sia all'importanza dello stesso per l'uptake cellulare dei macrolidi sia alla sua interazione con un target cellulare coinvolto in entrambe le attività metaboliche dei neutrofili.

A conferma di questo lo stesso zucchero neutro L-cladinosio, in modo indipendente dall'inclusione nella più ampia struttura macrolidica, è stato descritto come dotato di spiccata attività antiinfiammatoria.

Formulazioni farmaceutiche contenenti cladinosio o L-cladinosio come medicamento per il trattamento di stati infiammatori sono descritte nella Domanda di Brevetto Internazionale no. WO 97/00684 a nome di Roussel Uclaf.

Abbiamo ora sorprendentemente trovato che rimuovendo il cladinosio in posizione 3 da derivati macrolidici si ottengono dei composti dotati di attività antiinfiammatoria e sostanzialmente privi di proprietà antibiotiche.

Costituiscono pertanto oggetto della presente invenzione i composti di formula



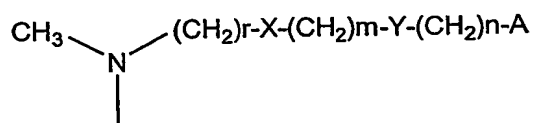
(I)

in cui

R è un atomo d'idrogeno o un metile;

R₁ è un atomo d'idrogeno, un gruppo N,N-di-(C₁-C₃)-alchilammino, un gruppo N,N-di-(C₁-C₃)-alchilammino-N-ossido, un gruppo N-(C₁-C₃)-alchil-N-benzilammino, un gruppo N-(C₁-C₄)-acil-N-(C₁-C₃)-alchilammino, un gruppo N-[N,N-dimetilammino-(C₁-C₄)-alchilammino]-acetil-N-(C₁-C₃)-alchilammino

oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo;

X rappresenta O, S, SO, SO₂, NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno, un alchile C₁-C₃ lineare o ramificato, un gruppo C₁-C₃ alcossicarbonile, un gruppo benzilossicarbonile;

Y è un gruppo C₆H₄, un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo oppure rappresenta O, S, SO, SO₂,

NR_6 dove R_6 ha i significati sopra riportati;

r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

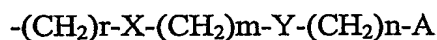
m è un numero intero compreso tra 1 e 6;

n è un numero intero compreso tra 0 e 2;

oppure R_1 assieme ad R_2 forma un legame;

R_2 è un atomo d'idrogeno oppure assieme a R_1 forma un legame;

R_3 è un ossidrile oppure assieme a R_4 forma un gruppo $=N-O-R_5$ ed R_5 è un atomo di idrogeno, un alchile C_1-C_5 lineare o ramificato, un benzile eventualmente sostituito con uno o due sostituenti scelti tra nitro, ossidrile, carbossile, ammino, alchile C_1-C_5 lineare o ramificato, gruppi C_1-C_4 alcossicarbonilici, gruppi amminocarbonilici o ciano oppure una catena di formula



in cui

r , m , n , X , Y ed A hanno i significati sopra riportati;

R_4 è un atomo d'idrogeno oppure assieme a R_3 forma un gruppo $=N-O-R_5$ ed R_5 ha i significati sopra riportati;

e loro sali farmaceuticamente accettabili.

Le ossime di formula I possono avere configurazione Z o E.

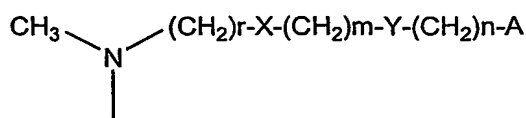
I composti di formula I sono macrolidi antiinfiammatori privi di attività antibiotica e sono pertanto utili nel trattamento e nella profilassi di patologie infiammatorie.

Con il termine alchile C_1-C_5 lineare o ramificato si intende un gruppo scelto tra metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile, isobutile, sec-butile, tert-butile, n-pentile ed isopentile.

Con il termine eteroarile a 5 o 6 termini contenente da 1 a 3 eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo si intendono eterocicli quali pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, pirazolo, tiazolo, isotiazolo, isossazolo, ossazolo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazolo, tiadiazolo.

Appare chiaro al tecnico del ramo che la sostituzione con forme parzialmente o totalmente sature degli eteroarili così come la presenza di sostituenti sugli anelli aromatici (fenile o eteroarili) previsti nei significati di A ed Y danno origine a composti che non si discostano dallo spirito dell'invenzione.

Composti preferiti di formula I sono quelli in cui R, R₂, R₃, R₄, R₅ ed R₆ hanno i significati riportati in formula I ed R₁ è un atomo d'idrogeno, un gruppo N-(C₁-C₃)-alchil-N-metilammino, un gruppo N-(C₁-C₃)-alchil-N-metilammino-N-ossido, un gruppo N-benzil-N-metilammino, un gruppo N-(C₁-C₄)-acil-N-metilammino, un gruppo N-[N,N-dimetilammino-(C₁-C₄)-alchilammino]-acetil-N-metilammino oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo;

X è O oppure NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno, un alchile C₁-C₃ lineare o ramificato;

Y, quando n è 0, è un gruppo C₆H₄ o un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo; oppure, quando n è diverso da 0, è O oppure NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno, un alchile



- 10 -

C_1-C_3 lineare o ramificato;

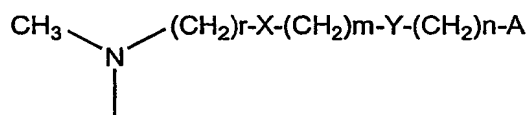
r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero scelto tra 1 e 2;

n è un numero intero compreso tra 0 e 2;

oppure R_1 assieme ad R_2 forma un legame.

Nell'ambito di questo gruppo sono ancor più preferiti i composti in cui R_1 è un atomo d'idrogeno, un gruppo N,N-dimetilammino, un gruppo N,N-dimetilammino-N-ossido, un gruppo N-benzil-N-metilammino, un gruppo N-acetil-N-metilammino, un gruppo N-[N,N-dimetilammino-(C_1-C_2)-alchilammino]-acetil-N-metilammino oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo;

X rappresenta O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

Y è, quando n è 0, un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo; oppure, quando n è 1, NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

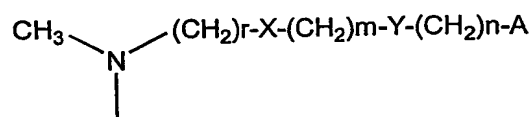
r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero scelto tra 1 e 2;

n è un numero intero scelto tra 0 e 1;

oppure R_1 assieme ad R_2 forma un legame.

Appartenenti a questo gruppo ed ancor più preferiti sono i composti in cui R_1 è un atomo d'idrogeno, un gruppo N,N-dimetilammino, un gruppo N,N-dimetilammino-N-ossido, un gruppo N-benzil-N-metilammino, un gruppo N-acetil-N-metilammino, un gruppo N-[N,N-dimetilammino-etilammino]-acetil-N-metilammino oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile scelto tra tiofene, furano, tiazolo, piridina, triazolo;

X è NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

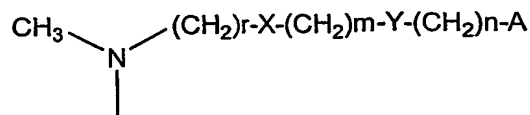
Y è, quando n è 0, un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a scelto tra tiofene, furano, tiazolo, piridina, triazolo; oppure, quando n è 1, NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

oppure R_1 assieme ad R_2 forma un legame.

Ulteriori composti preferiti sono quelli in cui R, R_1 , R_2 , ed R_6 hanno il significato già riportato in formula I, R_3 è un ossidrilico ed R_4 è un atomo di idrogeno.

Nell'ambito di questo gruppo sono preferiti i composti in cui R_1 è un atomo d'idrogeno, un gruppo N-($\text{C}_1\text{-C}_3$)-alchil-N-metilammino, un gruppo N-($\text{C}_1\text{-C}_3$)-alchil-N-metilammino-N-ossido, un gruppo N-benzil-N-metilammino, un gruppo N-($\text{C}_1\text{-C}_4$)-acil-N-metilammino, un gruppo N-[N,N-dimetilammino-($\text{C}_1\text{-C}_4$)-alchilammino]-acetil-N-metilammino oppure una catena di formula

- 12 -



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo;

X è O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno, un alchile $\text{C}_1\text{-C}_3$ lineare o ramificato;

Y, quando n è 0, è un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo; oppure, quando n è diverso da 0, è O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno, un alchile $\text{C}_1\text{-C}_3$ lineare o ramificato;

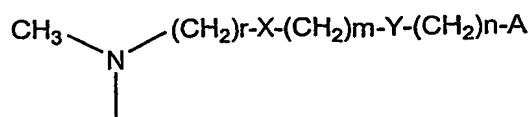
r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero scelto tra 1 e 2;

n è un numero intero compreso tra 0 e 2;

oppure R_1 assieme ad R_2 forma un legame.

Nell'ambito di questo gruppo ed ancor più preferiti sono i composti in cui R_1 è un atomo d'idrogeno, un gruppo N,N-dimetilammino, un gruppo N,N-dimetilammino-N-ossido, un gruppo N-benzil-N-metilammino, un gruppo N-acetil-N-metilammino, un gruppo N-[N,N-dimetilammino-($\text{C}_1\text{-C}_2$)-alchilammino]-acetil-N-metilammino oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo;

X rappresenta O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

Y è, quando n è 0, un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo; oppure, quando n è 1, NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

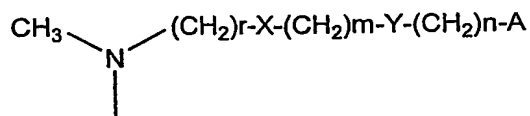
r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero scelto tra 1 e 2;

n è un numero intero scelto tra 0 e 1;

oppure R_1 assieme ad R_2 forma un legame.

Appartenenti a questo gruppo ed ancor più preferiti sono i composti in cui R_1 è un atomo d'idrogeno, un gruppo N,N-dimetilammino, un gruppo N,N-dimetilammino-N-ossido, un gruppo N-benzil-N-metilammino, un gruppo N-acetil-N-metilammino, un gruppo N-[N,N-dimetilammino-etilammino]-acetil-N-metilammino oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile scelto tra tiofene, furano, tiazolo, piridina, triazolo;

X è NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

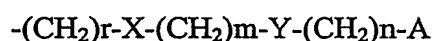
Y è, quando n è 0, un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a scelto tra tiofene, furano, tiazolo, piridina, triazolo; oppure, quando n è 1, NR_6 ed R_6 è un atomo



d'idrogeno;

oppure R_1 assieme ad R_2 forma un legame.

Tra i composti in cui R , R_1 , R_2 hanno i significati già riportati in formula I ed R_3 assieme ad R_4 forma un gruppo $=N-O-R_5$ sono preferiti quelli in cui R_5 è un atomo d'idrogeno, un alchile (C_1-C_3) lineare o ramificato, un benzile eventualmente sostituito con uno o due sostituenti scelti tra nitro, ossidril, carbossile, ammino, alchile (C_1-C_3) lineare o ramificato e ciano oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo;

X è O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno, un alchile C_1-C_3 lineare o ramificato;

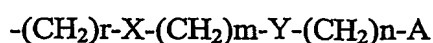
Y , quando n è 0, è un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo; oppure, quando n è diverso da 0, è O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno, un alchile C_1-C_3 lineare o ramificato;

r è un numero intero scelto tra 1 e 2;

m è un numero intero compreso tra 1 e 6;

n è un numero intero compreso tra 0 e 2;

Nell'ambito di questo gruppo di composti di formula I sono preferiti quelli in cui R_5 è un atomo d'idrogeno, un metile, un benzile oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo;

X rappresenta O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

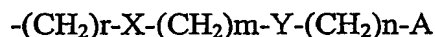
Y è, quando n è 0, un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo; oppure, quando n è 1, NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

r è 2;

m è un numero intero compreso tra 1 e 6;

n è un numero intero scelto tra 0 e 1;

Appartenenti a questo gruppo ed ancor più preferiti sono i composti di formula I in cui R_5 è un atomo d'idrogeno, un metile, un benzile oppure una catena di formula



in cui

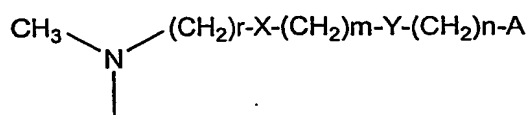
A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile scelto tra tiofene, furano, tiazolo, piridina, triazolo;

X è NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

Y è, quando n è 0, un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a scelto tra tiofene, furano, tiazolo, piridina, triazolo; oppure, quando n è 1, NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

Sono inoltre preferiti i composti in cui R ed R_2 hanno i significati già riportati in formula I; R_1 è un atomo d'idrogeno, un gruppo N-(C_1 - C_3)-alchil-N-metilammino,

un gruppo N-(C₁-C₃)-alchil-N-metilammino-N-ossido, un gruppo N-benzil-N-metilammino, un gruppo N-(C₁-C₄)-acil-N-metilammino, un gruppo N-[N,N-dimetilammino-(C₁-C₄)-alchilammino]-acetil-N-metilammino oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo;

X rappresenta O oppure NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno;

Y è, quando n è 0, un gruppo C₆H₄ o un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo; oppure, quando n è 1, NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno;

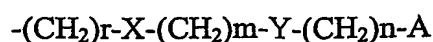
r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero scelto tra 1 e 2;

n è un numero intero scelto tra 0 e 1;

oppure R₁ assieme ad R₂ forma un legame;

contemporaneamente R₃ assieme ad R₄ forma un gruppo =N-O-R₅ in cui R₅ è un atomo d'idrogeno, un alchile (C₁-C₃) lineare o ramificato, un benzile eventualmente sostituito con uno o due sostituenti scelti tra nitro, ossidril, carbossile, ammino, alchile (C₁-C₃) lineare o ramificato e ciano oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo;

X è O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno, un alchile $\text{C}_1\text{-C}_3$ lineare o ramificato;

Y, quando n è 0, è un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo; oppure, quando n è diverso da 0, è O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno, un alchile $\text{C}_1\text{-C}_3$ lineare o ramificato;

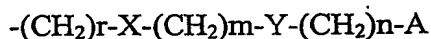
r è un numero intero scelto tra 1 e 2;

m è un numero intero compreso tra 1 e 6;

n è un numero intero compreso tra 0 e 2;

Nell'ambito di questo gruppo di composti di formula I sono preferiti quelli in cui

R_5 è un atomo d'idrogeno, un metile, un benzile oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo;

X rappresenta O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

Y è, quando n è 0, un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo; oppure, quando n è 1, NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

r è 2;

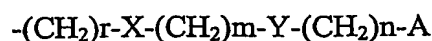


- 18 -

m è un numero intero compreso tra 1 e 6;

n è un numero intero scelto tra 0 e 1;

Appartenenti a questo gruppo ed ancor più preferiti sono i composti di formula I in cui in cui R_5 è un atomo d'idrogeno, un metile, un benzile oppure una catena di formula



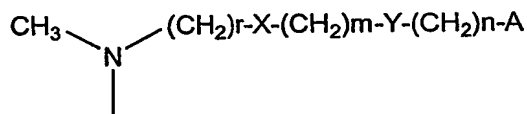
in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile scelto tra tiofene, furano, tiazolo, piridina, triazolo;

X è NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

Y è, quando n è 0, un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a scelto tra tiofene, furano, tiazolo, piridina, triazolo; oppure, quando n è 1, NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

Appartenenti a quest'ultimo gruppo ed ancor più preferiti sono i composti di formula I in cui R_1 è un atomo d'idrogeno, un gruppo N,N-dimetilammino, un gruppo N,N-dimetilammino-N-ossido, un gruppo N-benzil-N-metilammino, un gruppo N-acetil-N-metilammino, un gruppo N-[N,N-dimetilammino-(C_1-C_2)-alchilammino]-acetil-N-metilammino oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile scelto tra tiofene, furano, tiazolo, piridina, triazolo;

X è NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

Y è, quando n è 0, un gruppo C₆H₄ o un eteroarile a scelto tra tiofene, furano, tiazolo, piridina, triazolo; oppure, quando n è 1, NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno;

oppure R₁ assieme ad R₂ forma un legame.

Oggetto della presente invenzione sono i composti di formula I aventi configurazione Z oppure E dell'eventuale ossima in posizione 9 con una preferenza per questi ultimi.

Esempi di sali farmaceuticamente accettabili dei composti di formula I sono sali con acidi organici od inorganici quali acido cloridrico, bromidrico, iodidrico, nitrico, solforico, fosforico, acetico, tartarico, citrico, benzoico, succinico e glutarico.

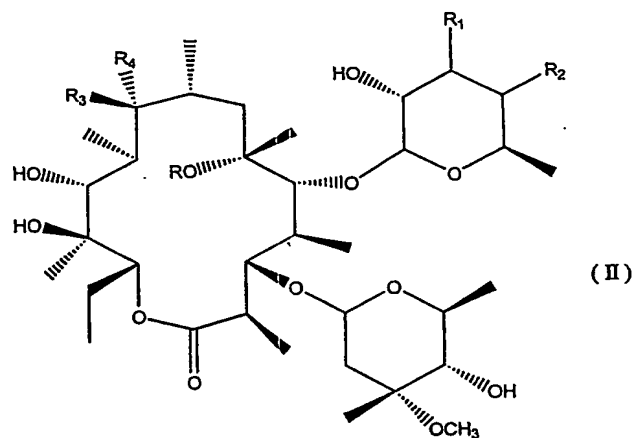
Specifici esempi di composti, oggetto della presente invenzione, sono quelli in cui R, R₂ ed R₄ hanno i significati riportati in formula I;

R₁ assieme ad R₂ forma un legame oppure R₁ è un atomo d'idrogeno, un gruppo N,N-dimetilammino, un gruppo N,N-dimetilammino-N-ossido, un gruppo N-benzil-N-metilammino, un gruppo N-acetil-N-metilammino, un gruppo N-[N,N-dimetilammino-etilammino]-acetil-N-metilammino, un gruppo N-metil-N-3-[(tiazol-2-il-metil)-ammino]-propilammino, un gruppo N-2-[2-[(tiazol-2-il-metil)-ammino]-etilammino]-etil-N-metilammino o un gruppo N-2-[2-(benzilammino)-etilammino]-etil-N-metilammino;

R₃ è un ossidrile oppure assieme ad R₄ forma un gruppo =N-O-R₅ ed R₅ è un atomo d'idrogeno, un metile, un benzile, un gruppo 2-[2-[(tiazol-2-il-metil)-ammino]-etilammino]-etile, un gruppo 2-(benzilammino)-etile, 2-[2-[(furan-2-il-metil)-ammino]-etilammino]-etile, 2-[2-[(furan-3-il-metil)-ammino]-etilammino]-

etile, 2-[2-[(tiofen-2-il-metil)-ammino]-etilammino]-etile o un gruppo 2-[2-[(tiazol-2-il-metil)-ammino]-esilammino]-etile.

I composti di formula I, oggetto della presente invenzione, sono preparati seguendo uno schema di sintesi che prevede la rimozione dell'L-cladinosio in posizione 3 dai composti di formula



in cui

R, R₁, R₂, R₃ ed R₄ hanno i significati riportati per i composti di formula I.

La rimozione del cladinosio viene preferibilmente effettuata attraverso una reazione di idrolisi acida catalizzata in presenza di un acido minerale quale, ad esempio, acido solforico od acido cloridrico e di un solvente organico protico quale, ad esempio, acqua, metanolo o etanolo.

I composti di formula II si ottengono da eritromicina A o 6-O-metileritromicina A (nome comune: Claritromicina) per intervento a livello del gruppo chetonico in posizione 9 ed eventualmente a livello del gruppo dimetilammino in posizione 3'.

Preferibilmente, l'azione è indirizzata inizialmente sul gruppo chetonico in posizione 9; esso può essere ridotto a dare un derivato ossidrilico oppure può essere trattato con reagenti adatti ad ottenere degli ossimmino derivati che saranno

eventualmente, in seguito, funzionalizzati.

Gli eventuali interventi sul gruppo dimetilammino in posizione 3' ne prevedono la ossidazione, la rimozione oppure la demetilazione e la successiva funzionalizzazione (alchilazione ed acilazione).

Appare chiaro all'esperto del ramo che, per evitare interferenze con gruppi funzionali eventualmente presenti nelle tre posizioni in cui si andranno ad apportare modifiche strutturali, sarà più o meno conveniente ed opportuno scegliere una determinata priorità negli interventi sintetici da effettuare.

Così, ad esempio, l'eventuale funzionalizzazione degli ossimmino derivati può avvenire subito dopo la loro sintesi, può essere effettuata prima o dopo l'eventuale intervento, qualunque esso sia, in posizione 3' o può costituire il passaggio conclusivo della sintesi stessa.

Ad ulteriore esempio, prendendo in considerazione la rimozione del cladinio, questa può essere effettuata dopo le modifiche al gruppo chetonico in posizione 9, può seguire o precedere l'eventuale funzionalizzazione degli ossimmino derivati nella stessa posizione, può seguire o precedere l'eventuale intervento sul gruppo dimetilammino oppure può concludere il processo sintetico.

Preferibilmente la reazione di idrolisi dello zucchero viene condotta dopo le modificazioni al gruppo chetonico in posizione 9 sull'anello macrolidico per evitare che il cladinio rimanga nel mezzo di reazione e necessiti una successiva separazione dal prodotto finale e non da intermedi di sintesi; non vi sono, comunque, in linea di principio, interazioni che vietino la rimozione del cladinio in un altro passaggio intermedio o al termine del processo sintetico.

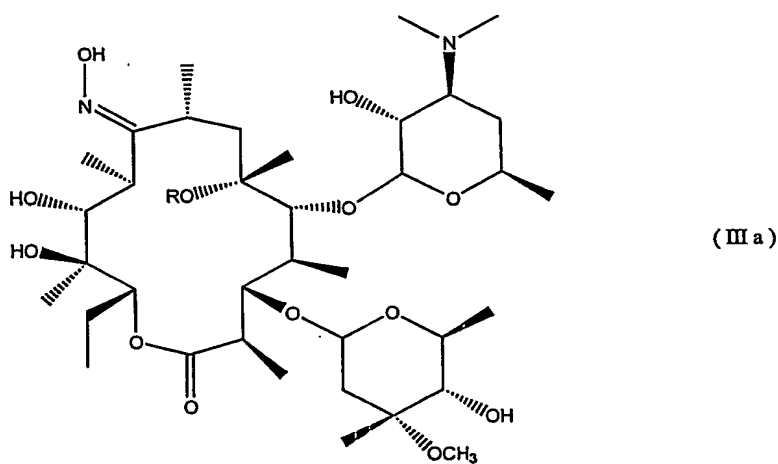
Queste scelte di procedura saranno dettate, di volta in volta, da esigenze tecniche



aventi il fine di ottimizzare il processo sintetico del prodotto di interesse.

Le indicazioni per eseguire le suddette modificazioni strutturali sui macrolidi sono meglio descritte qui di seguito.

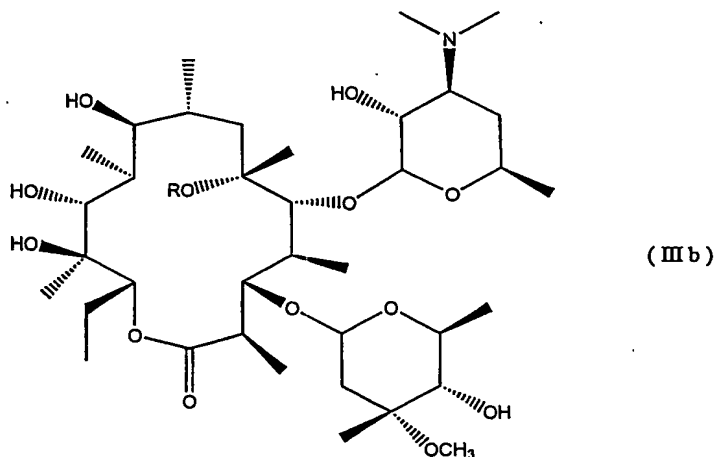
Le ossime di eritromicina A, con Z o E configurazione, sono composti noti, disponibili commercialmente e possono essere preparate con tecniche convenzionali quali, ad esempio, quelle citate nel brevetto US 3478014 a nome Pliva o quelle descritte in letteratura (J. C. Gasc e al: The Journal of Antibiotics; 44, 313-330, 1991) a dare i composti di formula



in cui

R ha i significati riportati in formula I.

I derivati ossidrilici, in posizione 9, sono composti anch'essi noti ottenibili, secondo tecniche convenzionali, attraverso il trattamento di eritromicina A con agenti riducenti quali, ad esempio, gli idruri (sodioboroidruo, litioboroidruo, sodiocianoboroidruo, litioalluminoidruo) (Faghin, Journal of Antibiotics, 1990, 1334-1336) oppure utilizzando processi di idrogenazione catalitica a dare i composti di formula

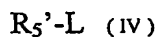


in cui

R ha i significati riportati in formula I.

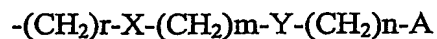
I composti di formula I in cui R_5 è diverso da un atomo di idrogeno possono essere preparati per sintesi diretta o per funzionalizzazione dell'ossima in posizione 9 attraverso tecniche convenzionali.

Generalmente l'eventuale funzionalizzazione viene effettuata, per reazione con un composto di formula



in cui R_5' ha tutti i significati di R_5 escluso idrogeno e L è un gruppo uscente, preferibilmente un atomo di cloro, bromo o un gruppo mesile.

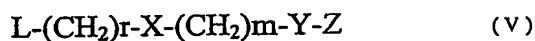
Una via sintetica alternativa particolarmente indicata per la preparazione dei composti di formula I in cui R_5 è una catena di formula



in cui

X, Y, A, r, m e n hanno i significati riportati in formula I;

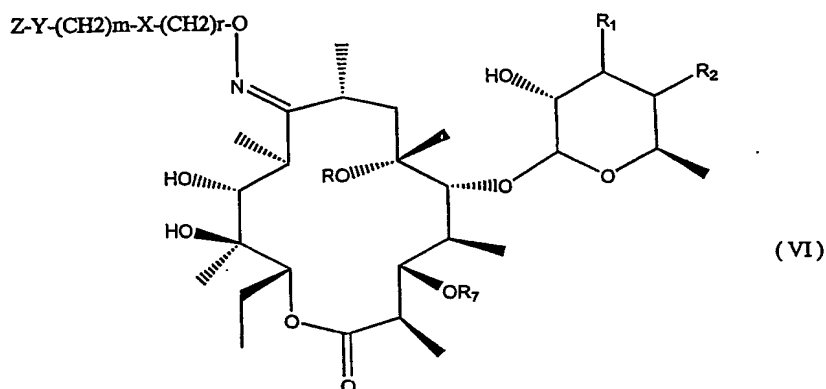
prevede la reazione di un composto di formula II in cui R_5 è idrogeno e da cui eventualmente è stato già rimosso il cladinosio con un intermedio di formula



in cui

L, X, Y, m e n hanno i significati già riportati e Z rappresenta un gruppo proteggente quale ad esempio uretani (gruppi carbobenzilossi, gruppi carboallilossi, gruppi tricloroacetilossicarbonil);

a dare l'intermedio di formula



in cui

R, R_1 , R_2 , X, Y, Z, r e m hanno i significati già riportati ed R_7 è un atomo di idrogeno oppure L-cladinosio;

che dopo rimozione del gruppo proteggente Z, viene fatto reagire con un derivato di formula



in cui A, L e n hanno i significati già riportati,

a dare i composti di formula I.

I composti di formula I in cui Y è NR_6 possono essere preparati secondo la via sintetica sopra riportata anche utilizzando una aldeide di formula

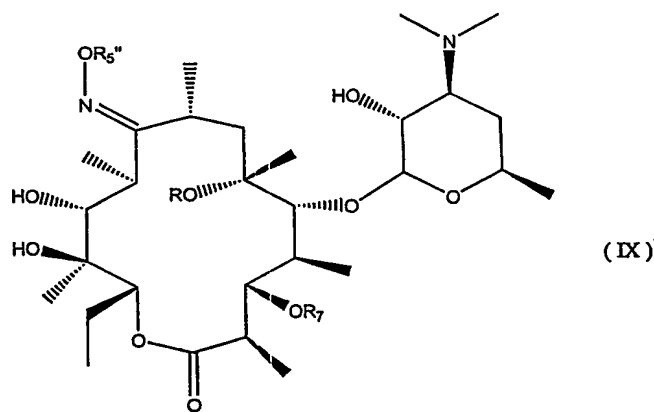


in cui A ha i significati già riportati;

al posto dell'intermedio di formula VII, previa rimozione del gruppo proteggente Z dall'intermedio di formula VI.

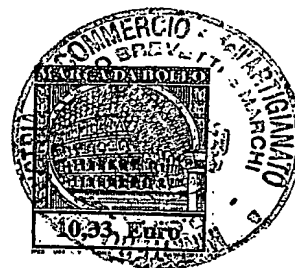
La rimozione del gruppo dimetilammino viene effettuata per ossidazione, pirolisi ed eventuale riduzione, secondo metodi noti quali, ad esempio, quelli descritti nella domanda di brevetto internazionale WO 00/42055 a nome Zambon Group oppure nel brevetto US 3928387 a nome Hoffmann-La Roche Inc., già citati.

Appare chiaro all'esperto del ramo che al fine di evitare interferenze con gruppi funzionali eventualmente presenti nel sostituito R_5 , la rimozione del gruppo dimetilammino verrà preferibilmente eseguita a partire da intermedi di formula

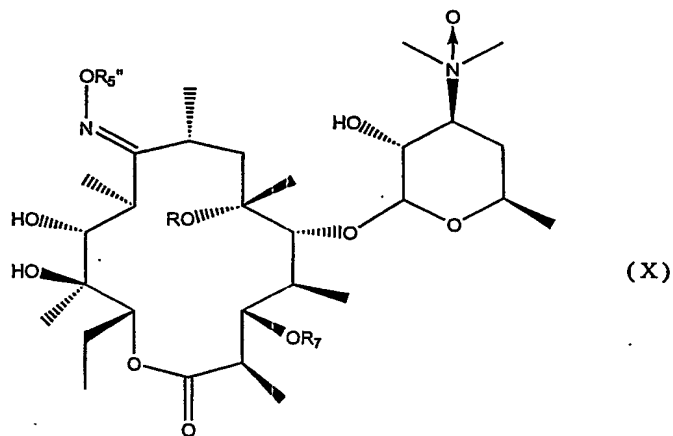


in cui

R ed R_7 hanno i significati già riportati ed R_5'' è un atomo di idrogeno o un alchile C_1-C_5 lineare o ramificato.



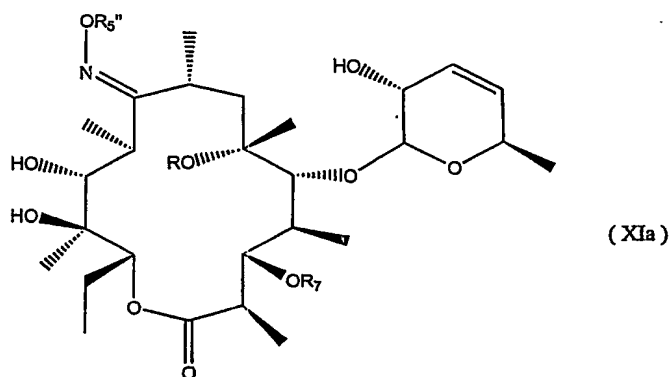
Per ossidazione si ottengono i composti N-ossidi di formula



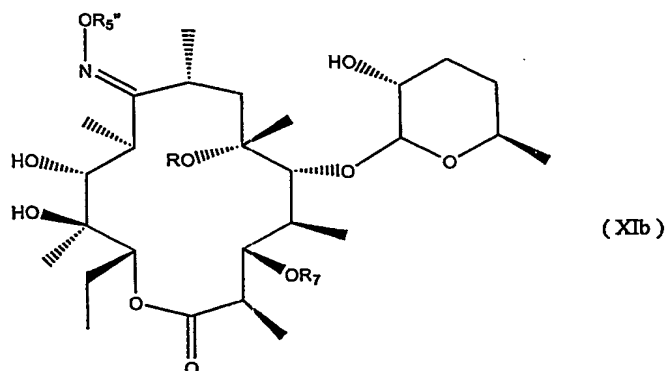
in cui

R , R_5'' ed R_7 hanno i significati già riportati;

essi per pirolisi, seguita eventualmente da riduzione, danno rispettivamente i composti di formula



ed



in cui

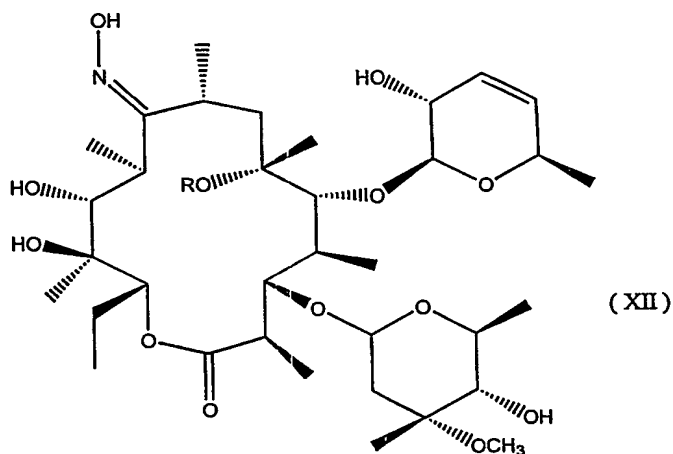
R , R_5'' ed R_7 hanno i significati già riportati.

La trasformazione nei corrispondenti N-ossidi avviene, secondo metodo noto, per trattamento con peracidi come, ad esempio, perossido di idrogeno o acido metacloro-perbenzoico in presenza di un solvente organico (Brevetto US 3928387, Hoffmann-La Roche Inc., già citato) (J.Am.Chem.Soc.1954,76,3121).

La demetilazione del gruppo dimetilammino in posizione 3' può essere eseguita con tecniche convenzionali come, ad esempio, il trattamento con sodio acetato ed iodio in presenza di un solvente organico come descritto nel brevetto US 3725385 a nome Abbott Laboratories; le successive acilazione o alchilazione dell'ammina secondaria così ottenuta sono eseguite secondo le convenzionali tecniche sintetiche.

Inoltre i composti di formula I in cui $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$ possono essere preparati per riduzione dei corrispondenti composti di formula I in cui R_1 ed R_2 assieme formano un legame.

Un'alternativa sintetica per i 3',4'-deidro-ossimmino derivati di eritromicina A consiste nel procedere come descritto nel Brevetto US 3928387 (Hoffmann-La Roche Inc., già citato) fino ad ottenere l'intermedio di formula



ed in seguito, a seconda del composto di interesse, si potrà idrolizzare il legame con il cladiniosio ed eventualmente funzionalizzare l'ossima in posizione 9 come precedentemente descritto, e viceversa.

I macrolidi sono stati ampiamente utilizzati in terapia come antibatterici in ogni caso dati clinici e sperimentali indicano che essi sono coinvolti nella modulazione della risposta infiammatoria.

Considerevoli evidenze, derivanti da studi sia in vitro che in vivo, suggeriscono che oltre alla inibizione del rilascio di citochine gli effetti modulatori dei macrolidi siano rivolti verso importanti targets cellulari quali i linfociti ed i neutrofili.

Questi ultimi, in particolare, costituiscono una prima linea di difesa contro i patogeni, funzione che esplicano grazie alla fagocitosi, al rilascio di enzimi idrolitici e alla produzione di metaboliti tossici dell'ossigeno.

Sebbene i neutrofili siano essenziali nella difesa immunitaria è noto che un

eccessivo, non fisiologico, rilascio di sostanze ossidanti e di enzimi idrolitici possano essere coinvolti in numerose condizioni patologiche come ad esempio la aterosclerosi, i danni da riperfusione ischemica, l'artrite reumatoide, lo shock settico ed in infiammazioni polmonari croniche come la ARDS(adult respiratory distress syndrome), la COPD e l'asma(Inflammation and fever; Viera 'Stvrtinová, Jan Jakubovsky e Ivan Hùlin; Academic Electronic Press, 1995).

Il trattamento con eritromicina, a basse dosi per lunghi periodi, è descritto come efficace nel ridurre l'ipersensibilità bronchiale nei pazienti affetti da asma (Miyatake H. et al Chest, 1991, 99, 670-673, già citato).

In un ulteriore studio si è dimostrato come il medesimo trattamento, in pazienti affetti da COPD, possa significativamente ridurre la frequenza ed il rischio di esacerbazione, causata da infezioni respiratorie acute, della stessa patologia (CHEST 2001, 120, 730-733).

I risultati ottenuti non sono riconducibili all'attività antibiotica del macrolide ma alla inibizione dell'espressione e del rilascio di citochine infiammatorie.

Questo trattamento, secondo l'articolo sopra citato, dovrebbe essere preferibilmente ristretto ai pazienti ad alto rischio di esacerbazione di COPD a causa del potenziale rischio di insorgenza di ceppi patogeni resistenti.

I composti di formula I, oggetto della presente invenzione, sono dotati di attività antiinfiammatoria e sono privi di attività antibiotica.

L'attività farmacologica dei composti di formula I è stata valutata in modelli di infiammazione cutanea e polmonare in confronto a macrolidi noti, quali eritromicina ed azitromicina, dotati sia di attività antiinfiammatoria sia di attività antibiotica.



L'attività antiinfiammatoria è stata valutata sia come inibizione dell'edema nell'orecchio di topo indotto da PMA sia come riduzione dell'accumulo di neutrofili nel polmone di ratto indotto da LPS.

In tutti gli esperimenti i composti oggetto della presente invenzione sono risultati molto attivi come antiinfiammatori e l'attività antiinfiammatoria è risultata essere paragonabile o superiore a quella dei composti di confronto.

L'attività antibiotica è stata valutata "in vitro" come capacità di inibire la crescita di ceppi batterici sensibili ad eritromicina.

Inoltre, i composti della presente invenzione non presentano attività antibiotica, come è dimostrato dai tests effettuati, e pertanto possono essere utilizzati in trattamenti cronici di processi infiammatori senza che insorgano indesiderati fenomeni di resistenza.

Risulta quindi evidente come i composti di formula I, dotati di attività antiinfiammatoria e privi di attività antibiotica, possano essere utili nel trattamento sia acuto che cronico e nella profilassi di patologie infiammatorie in particolar modo di quelle patologie correlate ad un alterata funzionalità cellulare dei neutrofili quali ad esempio l'artrite reumatoide, i danni da riperfusione ischemica, lo shock settico, l'aterosclerosi, la ARDS, la COPD e l'asma.

I quantitativi terapeuticamente efficaci dipenderanno dall'età e dalle condizioni fisiologiche generali del paziente, dalla via di somministrazione e dalla formulazione farmaceutica utilizzata; le dosi terapeutiche saranno generalmente comprese tra circa 10 e 2000 mg/die e preferibilmente tra circa 30 e 1500 mg/die.

I composti della presente invenzione per l'impiego in terapia e/o nella profilassi delle patologie sopra indicate saranno preferibilmente utilizzati in una forma

farmaceutica adatta alla somministrazione orale, rettale, sublinguale, parenterale, topica, transdermica e inalatoria.

Costituiscono pertanto un ulteriore oggetto della presente invenzione le formulazioni farmaceutiche contenenti un quantitativo terapeuticamente efficace di un composto di formula I o di un suo sale in miscela con un veicolo farmaceuticamente accettabile.

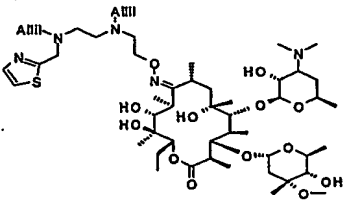
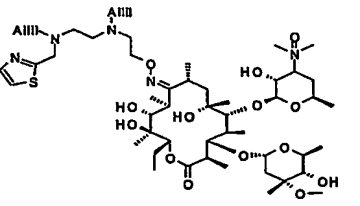
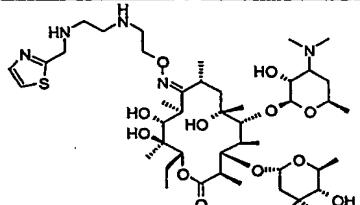
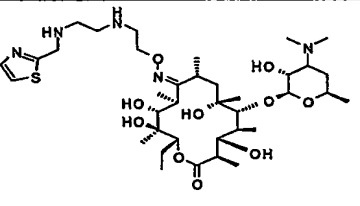
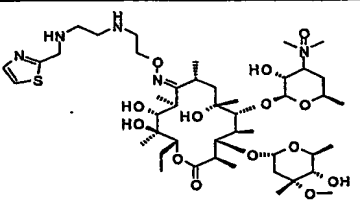
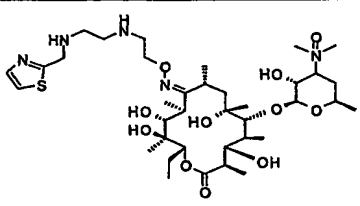
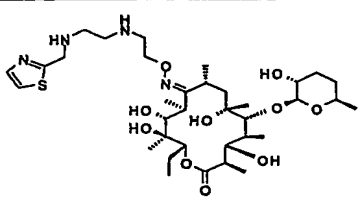
Le formulazioni farmaceutiche oggetto della presente invenzione potranno essere liquide adatte per la somministrazione orale e/o parenterale come, ad esempio, gocce, sciroppi, soluzioni, soluzioni iniettabili pronte all'uso o preparate attraverso la diluizione di un liofilizzato ma preferibilmente solide come compresse, capsule, granulati, polveri, pellets, ovuli, suppositori, creme, pomate, geli, unguenti; oppure ancora soluzioni, sospensioni, emulsioni, o altre forme adatte alla somministrazioni per via inalatoria e transdermica.

A seconda del tipo di formulazione, oltre ad un quantitativo terapeuticamente efficace di uno (o più) composti di formula I, esse conterranno degli eccipienti solidi o liquidi o diluenti per uso farmaceutico ed eventualmente altri additivi, normalmente utilizzati nella preparazione di formulazioni farmaceutiche, come addensanti, aggreganti, lubrificanti, disgreganti, agenti aromatizzanti e coloranti.

Le formulazioni farmaceutiche oggetto dell'invenzione possono essere prodotte in accordo con tecniche usuali.

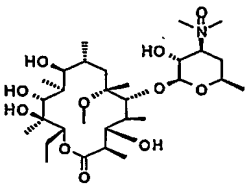
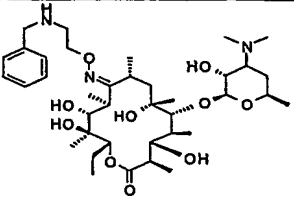
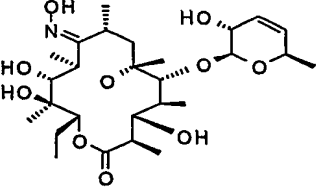
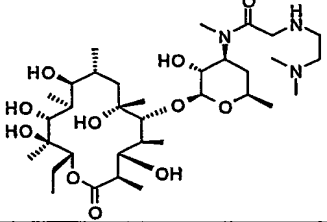
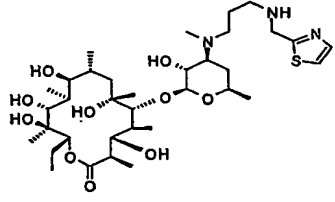
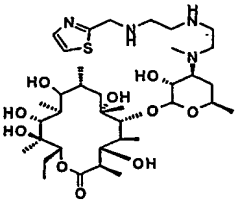
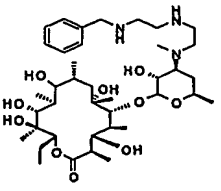
Allo scopo di meglio illustrare la presente invenzione vengono ora forniti i seguenti esempi.

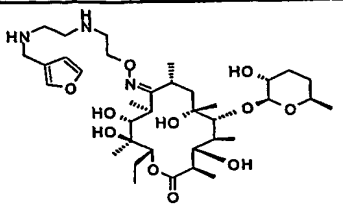
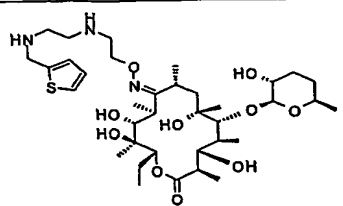
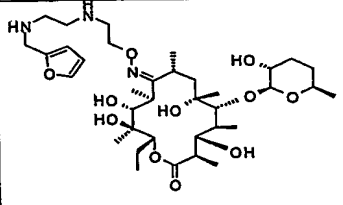
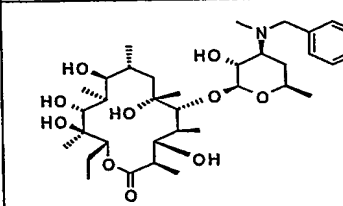
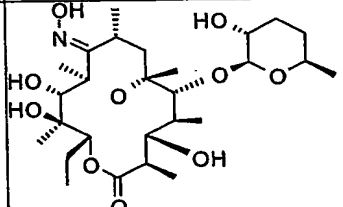
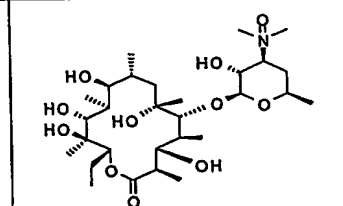
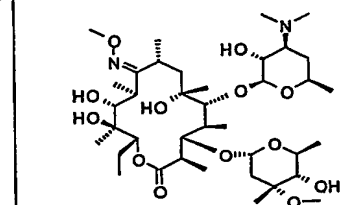
Nella tabella che li precede sono riportate le strutture chimiche e la caratterizzazione analitica degli intermedi di sintesi e di composti di formula I.

intermedio 25		CDCl ₃ : 7.72 (m, 1H, Th); 7.30 (m, 1H, Th); 5.8-6.1 (m, 2H, CH=C allil); 3.30 (s, 3H, H ₇ "); 2.31 (s, 6H, Me ₂ N); 0.85 (t, 3H, J=7.3, H ₁₅).
intermedio 26		CDCl ₃ : 7.72 (m, 1H, Th); 7.30 (m, 1H, Th); 5.8-6.1 (m, 2H, CH=C); 3.36 (s, 3H, H ₇ "); 3.21 (s, 6H, Me ₂ N[O]); 0.84 (t, 3H, J=7.1, H ₁₅).
intermedio 28		CDCl ₃ : 7.69 (m, 1H, Th); 7.26 (m, 1H, Th); 4.82 (d, 1H, J=4.5, H ₁ "); 4.37 (d, 1H, J=7.2, H ₁ "); 3.92 (s, 1H, H ₁₁); 3.28 (s, 3H, H ₇ "); 2.28 (s, 6H, Me ₂ N); 0.82 (t, 3H, J=7.3, H ₁₅).
composto 19		CDCl ₃ : 7.75 (m, 1H, Th); 7.34 (m, 1H, Th); 5.17-5.22 (m, 1H, H ₁₃); 4.70 (m, 1H, H ₁ "); 4.33 (m, 2H, CH ₂ Th); 2.83 (s, 6H, Me ₂ N); 1.47 (s, 3H, H ₁₈); 0.76 (t, 3H, J=6.7, H ₁₅).
intermedio 29		CDCl ₃ : 7.70 (m, 1H, Th); 7.28 (m, 1H, Th); 4.84 (d, 1H, J=4.5, H ₁ "); 4.50 (d, 1H, J=6.9, H ₁ "); 3.92 (s, 1H, H ₁₁); 3.34 (s, 3H, H ₇ "); 3.19 (s, 6H, Me ₂ N[O]); 0.83 (t, 3H, J=7.4, H ₁₅).
composto 20		CDCl ₃ : 7.72 (m, 1H, Th); 7.30 (m, 1H, Th); 5.19-5.23 (m, 1H, H ₁₃); 4.48 (d, 1H, J=7.0, H ₁ "); 4.2 (m, 2H, CH ₂ Th); 3.94 (s, 1H, H ₁₁); 3.16 and 3.20 (2s, 6H, Me ₂ N[O]); 1.42 (s, 3H, H ₁₈); 0.83 (t, 3H, J=7.4, H ₁₅).
composto 21		CDCl ₃ : 7.75 (m, 1H, Th); 7.31 (m, 1H, Th); 5.17-5.31 (m, 1H, H ₁₃); 4.29 (d, 1H, J=7.4, H ₁ "); 4.20 (m, 2H, CH ₂ Th); 3.89 (s, 1H, H ₁₁); 1.37 (s, 3H, H ₁₈); 0.82 (t, 3H, J=7.4, H ₁₅).

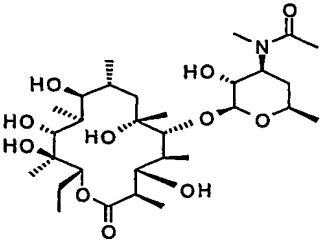
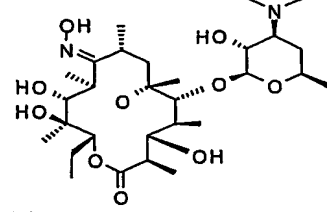
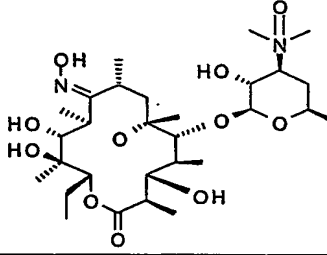
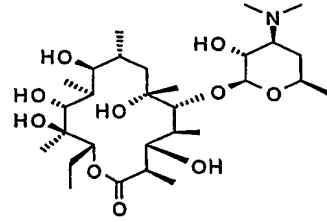
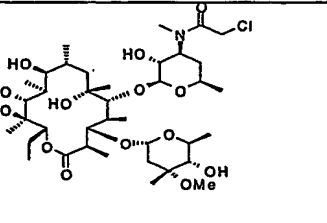
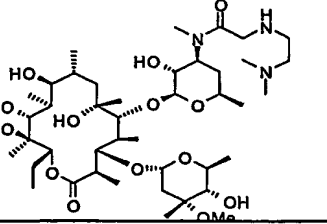
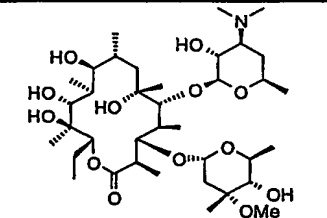
intermedio 35		CDCl ₃ : 7.34 (m, 2H, Fu), 6.37 (m, 1H, Fu); 5.00-5.09 (m, 1H, H ₁₃); 4.77 (d, 1H, J=4.5, H ₁ "); 4.23 (d, 1H, J=7.6, H ₁ "); 3.92 (s, 1H, H ₁₁); 3.26 (s, 3H, H ₇ "); 0.80 (t, 3H, J=7.4, H ₁₅).
intermedio 24		CDCl ₃ : 7.73 (m, 1H, Th); 7.30 (m, 1H, Th); 5.85-6.1 (m, 2H, CH=C allil); 3.31 (s, 3H, H ₇ "); 0.85 (t, 3H, J=7.3, H ₁₅).
intermedio 37		CDCl ₃ : 7.30, 6.27 and 6.17 (3m, 1H, Fu); 5.03-5.09 (m, 1H, H ₁₃); 4.80 (d, 1H, J=4.8, H ₁ "); 4.22 (d, 1H, J=7.4, H ₁ "); 3.81 (s, 1H, H ₁₁); 3.26 (s, 3H, H ₇ "); 0.80 (t, 3H, J=7.5, H ₁₅).
Intermedio 20		CDCl ₃ : 5.0-5.2 (m, 1H, H ₁₃); 4.92 (d, 1H, J=4.5, H ₁ "); 4.31 (d, 1H, J=7.6, H ₁ "); 3.83 (s, 3H, CH ₃ -ON=); 3.31 (s, 3H, H ₇ "); 0.85 (t, 3H, J=7.3, H ₁₅).
intermedio 38		CDCl ₃ : 5.19-5.24 (m, 1H, H ₁₃); 4.98 (d, 1H, J=4.6, H ₁ "); 4.50 (d, 1H, J=7.1, H ₁ "); 3.38 (s, 3H, cladinose CH ₃ O); 3.35 (s, 3H, H ₇ "); 2.29 (s, 6H, Me ₂ N); 0.85 (t, 3H, J=7.2, H ₁₅).
composto 23		CDCl ₃ : 7.72 (m, 1H, Th); 7.27 (m, 1H, Th); 5.17-5.23 (m, 1H, H ₁₃); 4.42 (d, 1H, J=7.4, H ₁ "); 4.12 (m, 2H, CH ₂ Th); 3.90 (s, 1H, H ₁₁); 2.26 (s, 6H, Me ₂ N); 0.84 (t, 3H, J=7.3, H ₁₅).
composto 27		D ₂ O: 5.06-5.11 (m, 1H, H ₁₃); 3.84 (s, 1H, H ₁₁); 3.06 (s, 3H, CH ₃ clarithro); 2.64 and 2.74 (2s, 6H, Me ₂ N); 0.68 (t, 3H, J=7.1, H ₁₅).

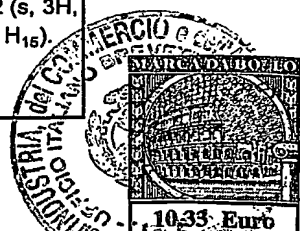


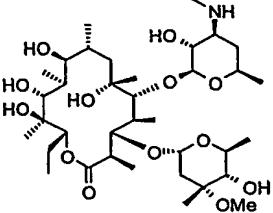
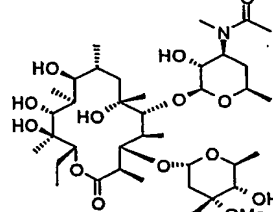
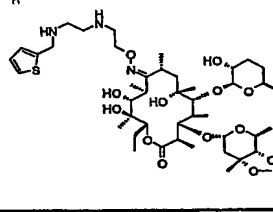
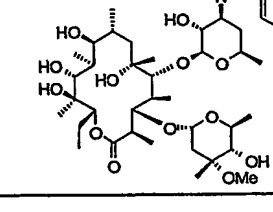
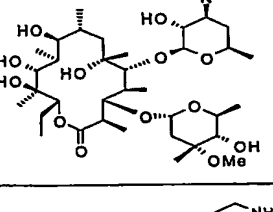
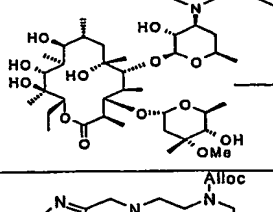
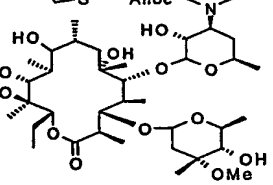
composto 28		CDCl ₃ : 4.65 (m, 1H, H _{1'}); 3.95 (s, 1H, H ₁₁); 3.20 and 3.16 (2s, 6H, Me ₂ N[O]); 3.14 (s, 3H, CH ₃ clarithro); 0.81 (t, 3H, J=7.4, H ₁₅).
composto 22		CDCl ₃ : 7.2-7.4 (m, 5H, Ph); 5.2-5.3 (m, 1H, H ₁₃); 4.29 (d, 1H, J=7.3, H _{1'}); 3.90 (s, 1H, H ₁₁); 3.74 (m, 2H, CH ₂ Ph); 2.26 (s, 6H, Me ₂ N); 0.86 (t, 3H, J=7.3, H ₁₅).
composto 13		CDCl ₃ : 5.64 (m, 2H, H _{3'} and H _{4'}); 5.17-5.32 (m, 1H, H ₁₃); 4.56 (d, 1H, J=7.1, H _{1'}); 1.49 (s, 3H, H ₁₈); 0.84 (t, 3H, J=7.3, H ₁₅).
composto 6		CDCl ₃ : 4.83-4.92 (m, 1H, H ₁₃); 3.82 (s, 1H, H ₁₁); 2.77 and 2.72 (2s, 3H, conformers MeN); 2.10 (s, 6H, NMe ₂); 0.73 (m, 3H, H ₁₅).
composto 5		D ₂ O: 7.66 (m, 1H, Th); 7.47 (m, 1H, Th); 4.91 (m, 1H, H ₁₃); 4.53 (d, 1H, J=8.0, H _{1'}); 4.12 (m, 2H, CH ₂ Th); 2.52 (s, 3H, MeN); 0.72 (t, 3H, J=7.2, H ₁₅).
composto 7		CDCl ₃ : 7.72 (m, 1H, Th); 7.31 (m, 1H, Th); 4.21 (m, 2H, CH ₂ Th); 3.87 (s, 1H, H ₁₁); 2.37 (s, 3H, MeN); 0.89 (t, 3H, J=7.2, H ₁₅).
composto 8		CDCl ₃ : 7.30-7.40 (m, 5H, Ph); 4.40 (d, 1H, J=7.4, H _{1'}); 3.87 (s, 1H, H ₁₁); 3.80 (m, 2H, CH ₂ Ph); 2.34 (s, 6H, Me ₂ N); 0.92 (t, 3H, J=7.1, H ₁₅).

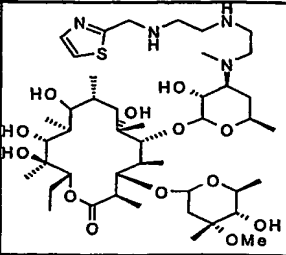
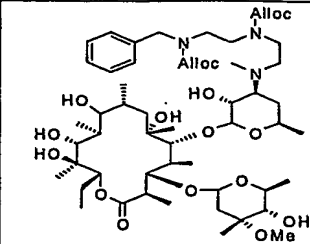
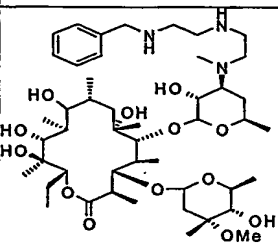
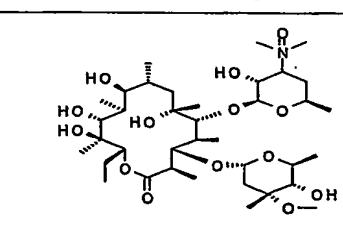
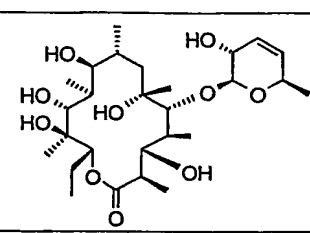
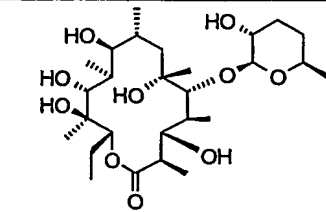
composto 24		CDCl ₃ : 7.41 (m, 2H, Fu); 6.44 (m, 1H, Fu); 5.14-5.19 (m, 1H, H ₁₃); 4.29 (d, 1H, J=7.4, H _{1'}); 3.93 (s, 1H, H ₁₁); 1.39 (s, 3H, H ₁₈); 0.82 (t, 3H, J=7.3, H ₁₅).
composto 25		CDCl ₃ : 7.23 (m, 1H, Ti); 6.96 (m, 2H, Ti); 5.16-5.21 (m, 1H, H ₁₃); 4.30 (d, 1H, J=7.6, H _{1'}); 4.02 (m, 2H, CH ₂ Ti); 3.92 (s, 1H, H ₁₁); 1.41 (s, 3H, H ₁₈); 0.82 (t, 3H, J=7.4, H ₁₅).
composto 26		CDCl ₃ : 7.41, 6.34 and 6.24 (3m, 3H, Fu); 5.17-5.22 (m, 1H, H ₁₃); 4.38 (d, 1H, J=7.7, H _{1'}); 3.93 (s, 1H, H ₁₁); 1.41 (s, 3H, H ₁₈); 0.83 (t, 3H, J=7.5, H ₁₅).
composto 4		CDCl ₃ : 7.4-7.2 (m, 5H, Ph); 4.55 (m, 1H, H ₁₃); 4.44 (d, 1H, J=7.7, H _{1'}); 3.89 (s, 1H, H ₁₁); 2.20 (s, 3H, MeN); 0.93 (t, 3H, J=7.2, H ₁₅).
composto 14		CDCl ₃ : 5.18-5.25 (m, 1H, H ₁₃); 4.34 (d, 1H, J=7.7, H _{1'}); 3.73 (s, 1H, H ₁₁); 1.47 (s, 3H, H ₁₈); 0.86 (t, 3H, J=7.1, H ₁₅).
composto 3		CDCl ₃ : 4.51 (d, 1H, J=7.2, H _{1'}); 3.19 and 3.16 (2s, 6H, NMe ₂ [O]); 0.88 (t, 3H, J=7.2, H ₁₅).
intermedio 17		CDCl ₃ : 5.10-5.15 (m, 1H, H ₁₃); 4.40 (m, 1H, H _{1'}); 3.84 (s, 3H, CH ₃ -ON=); 3.69 (s, 1H, H ₁₁); 2.30 (s, 6H, Me ₂ N).

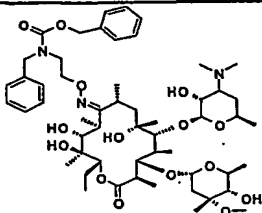
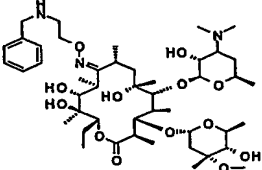
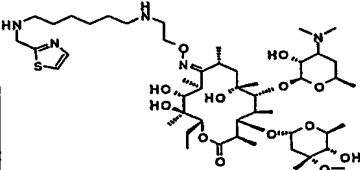
composto 15		CDCl ₃ : 5.20-5.31 (m, 1H, H ₁₃); 4.41 (m, 1H, H ₁ '); 3.85 (s, 3H, CH ₃ -ON=); 2.27 (s, 6H, NMe ₂); 1.42 (s, 3H, H ₁₈); 0.86 (t, 3H, H ₁₅).
intermedio 18		CDCl ₃ : 5.00-5.20 (m, 1H, H ₁₃); 4.54 (d, 1H, J=7.0, H ₁ '); 3.83 (s, 3H, CH ₃ -ON=); 3.36 (s, 3H, H ₇ ''); 3.21 (s, 6H, Me ₂ N[O]); 1.46 (s, 3H, H ₁₈); 0.85 (t, 3H, J=7.4, H ₁₅).
composto 16		CDCl ₃ : 5.28-5.20 (m, 1H, H ₁₃); 4.54 (d, 1H, J=7.0, H ₁ '); 3.85 (s, 1H, H ₁₁); 3.15 and 3.20 (2s, 6H, Me ₂ N[O]); 1.41 (s, 3H, H ₁₈); 0.84 (t, 3H, J=7.5, H ₁₅).
intermedio 19		CDCl ₃ : 5.7 (m, 2H, H ₃ ' and H ₄ '); 5.12-5.18 (m, 1H, H ₁₃); 4.92 (d, 1H, J=4.2, H ₁ ''); 4.51 (d, 1H, J=6.5, H ₁ '); 3.85 (s, 3H, CH ₃ -ON=); 3.30 (s, 3H, H ₇ ''); 0.87 (t, 3H, J=7.2, H ₁₅).
composto 17		CDCl ₃ : 5.66 (m, 2H, H ₃ ' and H ₄ '); 5.22-5.29 (m, 1H, H ₁₃); 4.56 (m, 1H, H ₁ '); 3.87 (s, 3H, CH ₃ -ON=); 3.70 (s, 1H, H ₁₁); 1.43 (s, 3H, H ₁₈); 0.87 (t, 3H, J=7.3, H ₁₅).
composto 18		CDCl ₃ : 5.22-5.29 (m, 1H, H ₁₃); 4.35 (d, 1H, J=7.6, H ₁ '); 3.86 (s, 3H, CH ₃ -ON=); 3.69 (s, 1H, H ₁₁); 1.41 (s, 3H, H ₁₈); 0.86 (t, 3H, J=7.4, H ₁₅).
intermedio 16		CDCl ₃ : 5.5 (m, 2H, H ₃ ' and H ₄ '); 5.00-5.04 (m, 1H, H ₁₃); 3.81 (s, 3H, H ₁₁); 0.91 (t, 3H, J=7.4, H ₁₅).

composto 1		CDCl ₃ : 2.96 and 2.86 (2s, 3H, conformers MeN); 2.21 and 2.17 (2s, 3H, CH ₃ CO); 0.93 (t, 3H, J=7.4, H ₁₅).
composto 11		CDCl ₃ : 5.17-5.24 (m, 1H, H ₁₃); 4.40 (d, 1H, J=7.4, H _{1'}); 3.72 (s, 1H, H ₁₁); 2.27 (s, 6H, NMe ₂); 0.85 (t, 3H, J=7.4; H ₁₅).
composto 12		DMSO-d ₆ : 5.14-5.19 (m, 1H, H ₁₃); 4.48 (d, 1H, J=7.2, H _{1'}); 3.90 (s, 1H, H ₁₁); 3.04 and 3.00 (2s, 6H, NMe ₂ [O]); 1.23 (s, 3H, H ₁₈); 0.73 (t, 3H, J=7.1; H ₁₅).
composto 2		CDCl ₃ : 4.50 (m, 1H, H ₁₃); 4.34 (d, 1H, J=7.4, H _{1'}); 3.89 (s, 1H, H ₁₁); 2.29 (s, 6H, Me ₂ N); 0.93 (t, 3H, J=7.4, H ₁₅).
intermedio 10		CDCl ₃ : 3.33 and 3.31 (2s, 3H, H _{7''}); 3.03 and 2.88 (2s, 3H, MeN); 0.92 (m, 3H, H ₁₅).
intermedio 11		DMSO-d ₆ : 4.95 (m, 2H, C[O]CH ₂ N); 4.83 (m, 1H, H _{1'}); 2.09 (s, 6H, Me ₂ N); 0.77 (m, 3H, H ₁₅).
intermedio 1		CDCl ₃ : 4.98 (d, 1H, J=4.1, H _{1''}); 4.91 (m, 1H, H ₁₃); 4.54 (d, 1H, J=7.2, H _{1'}); 3.75 (s, 1H, H ₁₁); 3.32 (s, 3H, H _{7''}); 2.30 (s, 6H, Me ₂ N); 0.89 (t, 3H, J=7.4, H ₁₅).



intermedio 2		CDCl ₃ : 5.02 (m, 1H, H ₁₃); 4.78 (d, 1H, J=4.0, H ₁ "); 4.49 (d, 1H, J=7.4, H ₁ "); 3.79 (s, 1H, H ₁₁); 3.29 (s, 3H, H ₇ "); 2.44 (s, 3H, MeN); 0.91 (t, 3H, J=7.6, H ₁₅).
intermedio 3		CDCl ₃ : 3.33 and 3.29 (2s, 3H, H ₇ "); 2.93 and 2.88 (2s, 3H, MeN); 2.18 and 2.14 (2s, 3H, N[CO]CH ₃); 0.91 (t, 3H, J=7.1, H ₁₅).
Intermedio 36		CDCl ₃ : 7.17 (m, 1H, Thio), 6.96 (m, 2H, Thio); 5.06 (m, 1H, H ₁₃); 4.81 (d, 1H, J=4.2, H ₁ "); 4.24 (d, 1H, J=7.5, H ₁ "); 3.90 (s, 1H, H ₁₁); 3.26 (s, 3H, H ₇ "); 0.81 (t, 3H, J=7.4, H ₁₅).
intermedio 7		CDCl ₃ : 7.25-7.40 (m, 5H, Ph); 5.02 (d, 1H, J=4.3, H ₁ "); 4.87 (m, 1H, H ₁₃); 4.55 (d, 1H, J=7.2, H ₁ "); 3.12 (s, 3H, H ₇ "); 2.28 (s, 3H, MeN); 0.90 (t, 3H, J=7.5, H ₁₅).
Intermedio 8		D ₂ O: 4.88 (d, 1H, J=4.3, H ₁ "); 4.78 (m, 1H, H ₁₃); 4.55 (d, 1H, J=7.3, H ₁ "); 3.11 (s, 3H, H ₇ "); 2.16 (s, 3H, MeN); 0.74 (t, 3H, J=7.3, H ₁₅).
intermedio 9		CDCl ₃ : 7.73 (m, 1H, Th); 7.27 (m, 1H, Th); 5.01 (d, 1H, J=4.2, H ₁ "); 4.90 (m, 1H, H ₁₃); 4.55 (d, 1H, J=7.1, H ₁ "); 4.12 (m, 2H, CH ₂ Th); 3.33 (s, 3H, H ₇ "); 2.28 (s, 3H, MeN); 0.90 (t, 3H, J=7.4, H ₁₅).
Intermedio 12		CDCl ₃ : 7.70 (m, 1H, Th); 7.28 (m, 1H, Th); 5.8-6.1 (m, 2H, =CH allil); 5.02 (d, 1H, J=4.1, H ₁ "); 4.90 (m, 1H, H ₁₃); 3.77 (s, 1H, H ₁₁); 3.30 (s, 3H, H ₇ "); 2.31 (s, 3H, MeN); 0.89 (t, 3H, J=7.2, H ₁₅).

intermedio 13		CDCl_3 : 7.70 (m, 1H, Th); 7.26 (m, 1H, Th); 4.98 (d, 1H, $J=4.2$, H_1''); 4.90 (m, 1H, H_{13}); 4.53 (d, 1H, $J=7.1$, H_1'); 4.13 (m, 2H, CH_2Th); 3.73 (s, 1H, H_{11}); 3.32 (s, 3H, H_7''); 2.29 (s, 3H, MeN); 0.88 (t, 3H, $J=7.1$, H_{15}).
intermedio 14		CDCl_3 : 7.20-7.32 (m, 5H, Ph); 5.8-6.1 (m, 2H, =CH allil); 5.00 (d, 1H, $J=4.0$, H_1''); 4.90 (m, 1H, H_{13}); 3.75 (s, 1H, H_{11}); 3.32 (s, 3H, H_7''); 2.29 (s, 3H, MeN); 0.90 (t, 3H, $J=7.5$, H_{15}).
intermedio 15		CDCl_3 : 7.25-7.35 (m, 5H, Ph); 5.00 (d, 1H, $J=3.9$, H_1''); 4.89 (m, 1H, H_{13}); 4.55 (d, 1H, $J=7.2$, H_1'); 3.82 (m, 2H, CH_2Ph); 3.77 (s, 1H, H_{11}); 3.34 (s, 3H, H_7''); 2.30 (s, 3H, MeN); 0.91 (t, 3H, $J=7.5$, H_{15}).
intermedio 5		CDCl_3 : 5.03 (d, 1H, $J=3.9$, H_1''); 4.83 (m, 1H, H_{13}); 4.69 (d, 1H, $J=7.0$, H_1'); 3.76 (s, 1H, H_{11}); 3.41 (s, 6H, $\text{Me}_2\text{N}[\text{O}]$); 3.23 (s, 3H, H_7''); 0.91 (t, 3H, $J=7.5$, H_{15}).
composto 9		CDCl_3 : 5.69 (m, 2H, H_3' and H_4'); 4.59 (m, 1H, H_{13}); 4.51 (d, 1H, $J=6.9$, H_1'); 3.85 (s, 3H, H_{11}); 0.92 (t, 3H, $J=7.4$, H_{15}).
composto 10		CDCl_3 : 4.58 (m, 1H, H_{13}); 4.36 (d, 1H, $J=7.6$, H_1'); 3.86 (s, 3H, H_{11}); 1.35 (s, 3H, H_{18}); 0.92 (t, 3H, $J=7.4$, H_{16}).

intermedio 30		CDCl ₃ : 7.1-7.4 (m, 10H, 2Ph); 5.2 (m, 4H, 2CH ₂ Ph); 4.8 (m, 1H, H _{1''}); 4.4 (m, 1H, H _{1'}); 3.31 (s, 3H, H _{7''}); 2.29 (s, 6H, Me ₂ N); 0.82 (m, 3H, H ₁₅).
intermedio 31		CDCl ₃ : 7.05-7.38 (m, 5H, Ph); 5.10 (m, 1H, H ₁₃); 4.8 (m, 1H, H _{1''}); 4.40 (m, 1H, H _{1'}); 3.28 (s, 3H, H _{7''}); 2.35 (s, 6H, Me ₂ N); 0.8 (m, 3H, H ₁₆).
intermedio 33		CDCl ₃ : 7.65 (m, 1H, Th); 7.24 (m, 1H, Th); 5.05 (m, 1H, H ₁₃); 4.78 (m, 1H, H _{1'}); 4.35 (m, 1H, H _{1'}); 3.82 (s, 1H, H ₁₁); 3.23 (s, 3H, H _{7''}); 2.20 (s, 6H, Me ₂ N); 0.80 (m, 3H, H ₁₅).

Nota alla tabella: Alloc=allilossicarbonile.

Esempio 1

Preparazione dell'intermedio 1

Ad una soluzione di eritromicina (100 g, 136,3 mmol) in THF (1,5 L) mantenuta a 0°C è stata aggiunta per gocciolamento (superiore ai 20 minuti) una soluzione di NaBH₄ (11,3 g, 300 mmol) in H₂O (75 ml). La miscela di reazione è stata mantenuta sotto agitazione per 1 ora a 0°C e per 3 ore a temperatura ambiente. L'evaporazione del THF sotto vuoto ha dato un grezzo, il quale è stato disciolto in etil acetato (0,5 L) e acido citrico (1L di una soluzione acquosa al 5%). La fase acquosa è stata estratta, lavata con etil acetato (3 x 0,5 L) e neutralizzata con K₂CO₃. L'estrazione con etil acetato (3 x 1 L) ha dato una fase organica, la quale è stata anidrificata su sodio solfato, filtrata ed evaporata sotto vuoto a dare l'intermedio 1 (72,1 g, 72% resa, 89,6% d.e.) come solido bianco.

[M+1]⁺ 736

Esempio 2

Preparazione dell'intermedio 2

Una soluzione dell'intermedio 1 (10,3 g, 14 mmol) in metanolo (120 ml) è stata mantenuta sotto flusso di azoto e ad essa sono stati aggiunti in sequenza sodio acetato (5,7 g, 70 mmol) e iodio (4,28 g, 16,9 mmol). La miscela di reazione è stata mantenuta sotto agitazione e irradiata con una lampada U.V. da 400 watt per 6 ore mantenendo la temperatura tra 20 – 30 °C con un bagno di ghiaccio. Il metanolo è stato evaporato sotto vuoto e il residuo è stato ripreso con etil acetato ed estratto con sodio metabisolfato 5%. La fase acquosa riunita è stata trattata con una soluzione al 10% di NaOH fino ad ottenimento di pH alcalino ed estratta con etil acetato (4 x 0,5 L). Dopo anidrifcazione con sodio solfato, la fase organica è stata filtrata ed evaporata sotto vuoto a dare 10 g di un grezzo solido bianco il quale è stato sciolto in etil acetato (40 ml a 50°C) e cristallizzato a dare l'intermedio 2 (5,3 g, 53% resa) come solido bianco.

$[M+1]^+$ 722

Esempio 3

Preparazione dell'intermedio 3

Ad una soluzione di intermedio 2 (200 mg, 0,277 mmol) e K_2CO_3 (76 mg, 0,554 mmol) in diossano (4 ml) e acqua (0,5 ml) è stata aggiunta una soluzione di anidride acetica (31 μ l, 0,33 mmol) sciolta in diossano (1 ml). Dopo 3 ore è stato aggiunto metanolo e la soluzione è stata evaporata sotto vuoto. Il grezzo solido è stato disciolto in etil acetato (20 ml) e lavato con acido citrico al 5% (2 x 10 ml) e 10% di K_2CO_3 (2 x 10 ml). La fase organica è stata anidrificata su sodio solfato, filtrata ed evaporata dal solvente a dare l'intermedio 3 (130 mg, 62% resa) come solido bianco.



- 42 -

solido bianco.

[M-1]⁻ 763

Esempio 4

Preparazione del composto 1 (prima via sintetica)

Ad una soluzione dell'intermedio 3 (470 mg, 0,618 mmol) in metanolo (50 ml) è stato aggiunto per gocciolamento HCl conc. (0,5 ml) e la miscela di reazione è stata messa sotto agitazione per 1 ora. Dopo essere stata neutralizzata con NH₃ conc. la soluzione è stata evaporata, sciolta in CH₂Cl₂, filtrata da sali inorganici ed evaporata sotto vuoto. La purificazione attraverso cromatografia Biotage (Silica 40M cartridge, CH₂Cl₂/MeOH 30/1) ha dato il composto 1 (329 mg, 90% resa) come solido bianco.

[M-1]⁻ 604

Esempio 5

Preparazione dell'intermedio 4

Ad una soluzione eterogenea di intermedio 2 (1 g, 1,38 mmol) in H₂O (10 ml) è stato aggiunto HCl conc. (5 µl) e la miscela di reazione è stata posta sotto vigorosa agitazione per 5 giorni. Alla soluzione sono stati aggiunti 1 ml di NH₃ conc. (pH > 8) ed è stata estratta con etil acetato (3 x 10 ml). La fase organica riunita è stata lavata con una soluzione di NaCl (10 ml, 20%), anidrificata con sodio solfato, filtrata ed evaporata sotto vuoto a dare l'intermedio 4 (0,73 g, 90% resa) come solido bianco.

[M+1]⁺ 565

HPLC-MS: colonna Zorbax SB-C18, 2.1 x 50 mm, 3.5 mm; temperatura colonna 45°C; fase mobile A 0.1% acido formico in H₂O, B 0.1% acido formico in

acetonitrile; gradiente 0 min. 5% di B, 8 min. 95% di B; flow rate 1 ml/min.; volume di iniezione 2 μ l; concentrazione del campione 0.5-1 mg/ml; rivelatore spettrometro di massa equipaggiato con sorgente di ionizzazione elettrospray, ionizzazione positiva; tempo di ritenzione 3.01 min. che corrisponde a 3.22 per il composto 2; tempo di corsa tot. 8 min. più 2 min. di riequilibrio.

Esempio 6

Preparazione del composto 1 (seconda via sintetica)

Il composto 1 è stato preparato dall'intermedio 4 (0,73 g, 0,97 mmol) e anidride acetica (91 ml, 0,97 mmol) seguendo la procedura descritta per l'ottenimento dell'intermedio 3. Dopo 3 ore la miscela di reazione è stata diluita con metanolo ed evaporata sotto vuoto. Il grezzo solido è stato disciolto in una soluzione acquosa di acido citrico al 5% ed estratta in etil acetato. Le fase organica riunita è stata lavata con una soluzione acquosa di NaCl al 20%, anidrificata su sodio solfato, filtrata ed evaporata sotto vuoto a dare il composto 1 (0,56 g, 95% resa) come solido bianco.

[M-1]⁺ 604

Esempio 7

Preparazione del composto 2

Il composto 2 è stato preparato dall'intermedio 1 (322 mg, 0,438 mmol) seguendo la procedura descritta per l'ottenimento del composto 1. Dopo essere stata neutralizzata con NH₃ conc. la soluzione è stata evaporata. Il grezzo è stato disciolto in HCl 1N e lavato con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml) ed è stato aggiunto alla fase acquosa K₂CO₃ fino al raggiungimento di pH alcalino. L'estrazione con etil acetato ha dato una fase organica che è stata anidrificata con sodio solfato e

filtrata a dare il composto 2 (225 mg, 89% resa) come solido bianco.

$[M+1]^+$ 578

Esempio 8

Preparazione dell'intermedio 5

Ad una soluzione dell'intermedio 1 (4,4 g, 6 mmol) in cloroformio (250 ml) è stato aggiunto acido meta-cloro-perbenzoico (1,35 g, 6,06 mmol) in piccole porzioni e la miscela di reazione è stata diluita con una soluzione di sodio bicarbonato al 5% fino al raggiungimento di pH basico. La fase organica è stata separata e quella acquosa è stata lavata con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). La soluzione organica riunita è stata lavata con una soluzione di NaCl al 20%, anidrificata su sodio solfato, filtrata ed evaporata a dare un solido giallo. La purificazione con cromatografia Biotage (Silica 40M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 20/1/0,1) ha dato cristalli bianchi di intermedio 5 (1,3 g, 70% resa).

$[M+1]^+$ 753

Esempio 9

Preparazione del composto 3

Il composto 3 è stato preparato dall'intermedio 5 (2,07 g, 0,275 mmol) seguendo le procedure descritte per il composto 1. La purificazione con cromatografia Biotage (Silica 40M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 16/1/0,1) ha dato il composto 3 (1,44 g, 88% resa) come solido bianco.

$[M+1]^+$ 595

Esempio 10

Preparazione dell'intermedio 6

Ad una soluzione dell'intermedio 5 (70 g, 95 mmol) in CH_2Cl_2 (0,5 L) è stata

aggiunta per gocciolamento anidride acetica (26 ml, 276 mmol) e la miscela di reazione è stata messa sotto agitazione per 1 giorno. Sebbene un piccolo quantitativo di non reagito fosse ancora presente, la reazione è stata neutralizzata per aggiunta di una soluzione di NaHCO_3 al 5% (1 L) e messa sotto agitazione per altri 10 minuti. La soluzione è stata diluita con CH_2Cl_2 (0,5 L); la fase organica separata e lavata con soluzioni di K_2CO_3 al 10% (3 x 0,5 L), acido citrico al 5% (3 x 0,5 L) e NaCl al 20% (0,3 L). La soluzione è stata evaporata a dare un grezzo solido bianco (50 g) il quale, sebbene contenga un 40% di non reagito, è stato direttamente usato per il successivo step sintetico.

[M-1]⁺ 805

HPLC-MS: colonna Zorbax SB-C18, 2.1 x 50 mm, 3.5 mm; temperatura colonna 45°C; fase mobile A 0.1% acido formico in H_2O , B 0.1% acido formico in acetonitrile; gradiente 0 min. 5% di B, 8 min. 95% di B; flow rate 1 ml/min.; volume di iniezione 2 μl ; concentrazione del campione 0.5-1 mg/ml; rivelatore spettrometro di massa equipaggiato con sorgente di ionizzazione elettrospray, ionizzazione negativa; tempo di ritenzione 6.17 min. che corrisponde a 3.22 per il composto 2; tempo di corsa tot. 8 min. più 2 min. di riequilibrio.

Esempio 11

Preparazione dell'intermedio 3 (seconda via sintetica)

Ad una soluzione di intermedio 6 (miscela grezza 50 g) in metanolo (500 ml) e acqua (160 ml) è stato aggiunto K_2CO_3 (34 g, 250 mmol) ed è stato agitato a 60°C per 8 ore. Dopo raffreddamento a 0°C con un bagno di acqua e ghiaccio, è stato aggiunto HCl (120 ml di una soluzione 2N) fino al raggiungimento di pH 7. La soluzione è stata evaporata sotto vuoto per eliminare il metanolo ed estratta con



- 46 -

CH_2Cl_2 (4 x 0,5 L). La fase organica riunita è stata anidrificata con sodio solfato, filtrata ed evaporata a dare un grezzo solido bianco (36 g). La purificazione con cromatografia flash (Silica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 25/1) ha dato l'intermedio 3 (14 g, 20% resa globale per gli ultimi due steps).

$[\text{M}-1]^-$ 763

Esempio 12

Preparazione dell'intermedio 7

Ad una soluzione dell'intermedio 2 (336 mg, 0,465 mmol) in dicloroetano (15 ml) sono stati aggiunti in sequenza 4A setacci molecolari (0,2 g), benzaldeide (0,060 ml, 0,56 mmol), acido acetico (0,04 ml, 0,7 mmol) e tetrametilammonio-triacetossi-boroidruro (306 mg, 1,16 mmol). La miscela di reazione è stata messa sotto agitazione per 1 giorno, filtrata attraverso un setto di celite lavando con CH_2Cl_2 (20 ml) ed è stata diluita con soluzioni di NaHCO_3 al 5% (10 ml) e di NaCl al 20% (10 ml). Lo strato organico è stato separato e la fase acquosa estratta con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). La fase organica riunita è stata anidrificata con sodio solfato, filtrata ed evaporata sotto vuoto. La purificazione con cromatografia Biotage (Silica 12M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 30/1/0,1) ha dato l'intermedio 7 (250 mg, 67% resa).

$[\text{M}+1]^+$ 813

Esempio 13

Preparazione del composto 4

Il composto 4 è stato preparato dall'intermedio 2 (200 mg, 0,868 mmol) seguendo le procedure descritte per il composto 1. La purificazione con cromatografia Biotage (Silica 12M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 30/1/0,1) ha dato il

- 47 -

composto 4 (92 mg, 57% resa).

$[M+1]^+$ 654

Esempio 14

Preparazione dell'intermedio 8

Una soluzione di intermedio 2 (530 mg, 0,734 mmol) in acrilonitrile (10 ml) è stata messa a ricadere per 6 ore. L'acrilonitrile in eccesso è stato evaporato sotto vuoto a dare il grezzo del N-metil-N-[2-(ciano)etil] derivato che è stato disciolto in una soluzione 1,5 M di NH_3 in metanolo (10 ml), trasferiti in una beuta ad alta pressione e, dopo addizione del catalizzatore Rh (5% su Al_2O_3 , 100 mg) e 3 cicli di idrogenazione, è stato agitato per 4 ore sotto un atmosfera di idrogeno di 50 p.s.i. La purificazione con cromatografia Biotage (Silica 12M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/10/1) ha dato l'intermedio 8 (310 mg, 55% resa su i due steps).

$[M+1]^+$ 780

Esempio 15

Preparazione dell'intermedio 9

Ad una soluzione di intermedio 8 (306 mg, 0,397 mmol) in etanolo assoluto (5 ml) sono stati aggiunti in sequenza 3A setacci molecolari (1 g), e una soluzione di 2-tiazol-carbossialdeide (45 mg, 0,4 mmol) in etanolo (1 ml). Dopo 6 ore la miscela di reazione è stata filtrata attraverso un setto di celite lavando con etanolo (5 ml), trasferita in una beuta ad alta pressione addizionata di acido acetico (0,5 ml) e 10% Pd/C (150 mg). Utilizzando un apparecchio di Parr la soluzione è stata messa sotto agitazione in atmosfera di idrogeno a 50 p.s.i. durante la notte. La filtrazione attraverso un setto di celite, l'evaporazione sotto vuoto e la

- 48 -

purificazione con cromatografia Biotage (Silica 12M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 20/1/0,1) hanno dato l'intermedio 9 (140 g, 41% resa) come un solido bianco.

$[\text{M}+1]^+$ 877

Esempio 16

Preparazione del composto 5

Il composto 5 è stato preparato dall'intermedio 9 (70 mg, 0,08 mmol) seguendo le procedure descritte per il composto 1. La miscela di reazione è stata diluita con acqua distillata (20 ml), evaporata dal solvente e la fase acquosa è stata lavata con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml), addizionata di ammoniaca conc. per raggiungere un $\text{pH} > 7$, ed estratta con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). La fase organica riunita è stata anidrificata su sodio solfato, filtrata ed evaporata sotto vuoto a dare il composto 5 (50 mg, 87% resa).

$[\text{M}+1]^+$ 719

Esempio 17

Preparazione dell'intermedio 10

Una miscela di N-cicloesilcarbodiimmide, N-metil polistirene (1,8 g, 1,69 mmol/g) in CH_2Cl_2 (40 ml) è stata centrifugata per 5 minuti, addizionata in sequenza con acido cloroacetico (216 mg, 2,28 mmol) e l'intermedio 2 (1,5 g, 2,078 mmol) e centrifugata per 40 ore a 300 rpm. Lavando con metanolo, la soluzione è stata filtrata dalla resina ed evaporata sotto vuoto. La purificazione con cromatografia su Varian Mega Bond Elut (Silica 10 g/60 ml cartridge) eluendo con CH_2Cl_2 e metanolo (da 0% a 10% di gradiente) ha dato l'intermedio 10 (1,1 g, 66% resa) come solido bianco.

$[M+1]^+ 799$

Esempio 18

Preparazione dell'intermedio 11

Una soluzione dell'intermedio 10 (500 mg, 0,626 mmol), trietilammina (0,35 ml, 2,5 mmol) e dimetilammino-etilenammino (0,082 ml, 0,75 mmol) in THF (10 ml) è stata messa a ricadere per 16 ore. La miscela di reazione è stata evaporata e purificata attraverso cromatografia Biotage (Silica 40S cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 20/1/0,1) a dare l'intermedio 11 (400 mg, 75% resa) come un solido bianco.

 $[M+1]^+ 851$

Esempio 19

Preparazione del composto 6

Il composto 6 è stato preparato dall'intermedio 11 (270 mg, 0,323 mmol) seguendo le procedure descritte per il composto 1. La purificazione attraverso HPLC preparativa e l'eluizione attraverso una C18 cartridge, ha dato il composto 6 (100 mg, 45% resa).

 $[M+1]^+ 693$

Esempio 20

Preparazione dell'intermedio 12

L'intermedio 12 è stato preparato dall'intermedio 2 (488 mg, 0,67 mmol) e dall'allil estere dell'acido carbammico [2-(Allilossicarbonil-tiazol-2-ilmetilammino)-etil]-(2-osso-etil) (248 mg, 0,67 mmol) seguendo le procedure descritte per l'intermedio 7. La purificazione attraverso cromatografia Biotage (Silica 40S cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 20/1/0,1) ha dato l'intermedio 12 (390 mg, 75% resa).



55% resa) come olio marrone.

$[M+1]^+$ 1074

Esempio 21

Preparazione dell'intermedio 13

Ad una soluzione dell'intermedio 12 (380 mg, 0,354 mmol) in CHCl_3 (5 ml) mantenuta in atmosfera di Argon è stata aggiunta, in sequenza, pirrolidina (0,083 ml, 1 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)palladio (20 mg, 0,02 mmol). La miscela di reazione è stata agitata per 2 ore, neutralizzata con acqua (10 ml), la fase organica è stata separata e quella acquosa estratta con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). La fase organica riunita è stata anidrificata con sodio solfato, filtrata ed evaporata sotto vuoto a dare un olio grezzo. La purificazione attraverso cromatografia Biotage (Silica 12M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 15/1/0,1) ha dato l'intermedio 13 (180 mg, 56% resa).

$[M+1]^+$ 906

Esempio 22

Preparazione del composto 7

Il composto 7 è stato preparato dall'intermedio 13 (128 mg, 0,141 mmol) seguendo la procedura descritta per il composto 1. La miscela di reazione è stata diluita con acqua distillata (20 ml), evaporata sotto vuoto dal metanolo a dare una fase acquosa la quale è stata lavata con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml), addizionata con ammoniaca concentrata fino a raggiungere un $\text{pH} > 7$, ed estratta con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). La fase organica riunita è stata anidrificata con sodio solfato, filtrata ed evaporata sotto vuoto a dare il composto 7 (50 mg, 47% resa).

$[M+1]^+$ 748

Esempio 23

Preparazione dell'intermedio 14

L'intermedio 14 è stato preparato dall'intermedio 2 (500 mg, 0,693 mmol) e dall'allil estere dell'acido carbammico [2-(Allilossicarbonil-fenil-metil-ammino)-etil]-(2-osso-etil) (256 mg, 0,7 mmol) seguendo le procedure descritte per l'intermedio 7. La purificazione attraverso cromatografia Biotage (Silica 40M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 40/1/0,1) ha dato l'intermedio 14 (600 mg, 82% resa) come olio.

$[\text{M}+1]^+$ 1067

Esempio 24

Preparazione dell'intermedio 15

L'intermedio 15 è stato preparato dall'intermedio 14 (594 mg, 0,557 mmol) seguendo le procedure descritte per l'intermedio 13. La purificazione attraverso cromatografia Biotage (Silica 40S cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 30/1/0,1) ha dato l'intermedio 15 (310 mg, 62% resa) come solido bianco.

$[\text{M}+1]^+$ 899

Esempio 25

Preparazione del composto 8

Il composto 8 è stato preparato dall'intermedio 15 (250 mg, 0,278 mmol) seguendo le procedure descritte per il composto 1. La purificazione attraverso cromatografia Biotage (Silica 12M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 30/1/0,1) ha dato il composto 8 (110 mg, 54% resa) come solido bianco.

$[\text{M}+1]^+$ 741

Esempio 26

Preparazione dell'intermedio 16

Ad una soluzione di 3'desdimetilammino-3',4'deidro-eritromicina A (1,3 g, 1,9 mmol) preparata come descritto nel J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, (11), 3213-3215, in THF (10 ml) e metanolo (20 ml), è stato aggiunto in piccole porzioni NaBH_4 (160 mg, 4,2 mmol). La miscela di reazione è stata agitata per tutta la notte a temperatura ambiente, neutralizzata attraverso l'aggiunta di acido acetico (1 ml) e, dopo ulteriore agitazione per 30 minuti, NH_3 conc. fino a pH basico. Il solvente è stato evaporato sotto vuoto e la miscela grezza dissolta in etil acetato (100 ml) e lavato con una soluzione al 20% di NaCl (3 x 100 ml). La fase organica è stata anidrificata con sodio solfato, filtrata ed evaporata sotto vuoto. La purificazione attraverso cromatografia Biotage (Silica 40M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 35/1) ha dato l'intermedio 16 (800 mg, 65% resa) come solido bianco.

 $[\text{M}+1]^+ 692$

Esempio 27

Preparazione del composto 9

Il composto 9 è stato preparato dall'intermedio 16 (600 mg, 0,868 mmol) seguendo le procedure descritte per il composto 1. La purificazione attraverso cromatografia Biotage (Silica 40M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 37/1) ha dato il composto 9 (380 mg, 82% resa) come solido bianco.

 $[\text{M}+1]^+ 534$

Esempio 28

Preparazione del composto 10

Ad una soluzione del composto 9 (300 mg, 0,56 mmol) in etanolo assoluto è stato

- 53 -

aggiunto in una navetta ad alta pressione PtO_2 (10 mg). Dopo una sequenza di 3 cicli di idrogenazione, la miscela di reazione è stata mantenuta in atmosfera d'idrogeno a 45 p.s.i.. Dopo 4 ore la miscela è stata filtrata attraverso un setto di celite ed evaporata sotto vuoto a dare il composto 10 (300 mg, 99,9% resa) come solido bianco amorfo.

 $[M+1]^+ 536$

Esempio 29

Preparazione del composto 11

Il composto 11 è stato preparato da eritromicina A ossima (2,5 g, 3,34 mmol) seguendo le procedure descritte per il composto 1. La purificazione attraverso cromatografia Biotage (Silica 40M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/5/0,5) ha dato il composto 11 (1,8 g, 91% resa) come solido bianco.

 $[M+1]^+ 592$

Esempio 30

Preparazione del composto 12

Il composto 12 è stato preparato da eritromicina A ossima N-ossido (3 g, 3,83 mmol), preparata come descritto nella domanda di brevetto internazionale WO 00/42055 esempio 4 a nome Zambon Group, seguendo le procedure descritte per il composto 1. La purificazione attraverso cromatografia Biotage (Silica 40M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/10/1) ha dato il composto 12 (1,5 g, 65% resa) come solido bianco.

 $[M+1]^+ 608$

Esempio 31

Preparazione del composto 13

- 54 -

Il composto 13 è stato preparato da 3'-desdimetilammino-3',4'-deidro-eritromicina A ossima (30 g, 42,6 mmol), preparata come descritto nella domanda di brevetto internazionale WO 00/42055 esempio 5 a nome Zambon Group, seguendo le procedure descritte per il composto 1. La purificazione attraverso cromatografia flash (Silica, eluente CH₂Cl₂/MeOH 90/7) ha dato il composto 13 (19,2 g, 82% resa) come solido bianco.

[M+1]⁺ 546

Esempio 32

Preparazione del composto 14

Il composto 14 è stato preparato da 3'-desdimetilammino-eritromicina A ossima (36,2 g, 51,3 mmol), preparata come descritto nella domanda di brevetto internazionale WO 00/42055 esempio 6 a nome Zambon Group, seguendo le procedure descritte per il composto 1. La purificazione attraverso cromatografia flash (Silica, eluente CH₂Cl₂/MeOH da 97/3 a 95/5) ha dato il composto 14 (22,1 g, 79% resa) come solido bianco.

[M+1]⁺ 548

Esempio 33

Preparazione dell'intermedio 17

Ad una soluzione di eritromicina A (21,9 g, 29,9 mmol) in metanolo (150 ml) mantenuta in atmosfera di azoto è stata aggiunta O-metil-idrossilammina cloridrato (10 g, 197 mmol) e, dopo 10 minuti, trietilammina (8,33 ml, 59,8 mmol). Dopo un giorno di agitazione la miscela di reazione è stata neutralizzata con una soluzione di ammoniaca al 10% (300 ml) ed il solido formatosi è stato filtrato, lavato con acqua e seccato all'aria per 3 giorni. La purificazione

attraverso cromatografia flash (eluente CHCl_3 /esano/trietilammina 50/50/10) ha dato l'intermedio 17 (7 g, 31% resa) come solido bianco cristallino.

$[\text{M}+1]^+$ 764

Esempio 34

Preparazione del composto 15

Il composto 15 è stato preparato dall'intermedio 17 (400 mg, 0,52 mmol) seguendo le procedure descritte per il composto 1. La purificazione attraverso Variant Mega bond Elut (Silica 10 g cartridge, eluente da CH_2Cl_2 a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/5/0,5) ha dato il composto 15 (249 mg, 78,8% resa) come solido bianco.

$[\text{M}+1]^+$ 764

Esempio 35

Preparazione dell'intermedio 18

L'intermedio 18 è stato preparato dall'intermedio 17 (0,9 g, 1,18 mmol) seguendo le procedure descritte per l'intermedio 5. Il prodotto (0,91 g, 99% resa) è stato estratto puro senza alcuna ulteriore purificazione come solido giallo pallido.

$[\text{M}+1]^+$ 779

Esempio 36

Preparazione del composto 16

Il composto 16 è stato preparato dall'intermedio 18 (720 mg, 0,92 mmol) seguendo le procedure descritte per il composto 1. La purificazione attraverso Variant Mega bond Elut (Silica 20 g cartridge, eluente da CH_2Cl_2 a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/10/1) ha dato il composto 16 (430 mg, 84% resa) come solido bianco.

$[M+1]^+ 621$

Esempio 37

Preparazione dell'intermedio 19

L'intermedio 19 è stato preparato dall'intermedio 18 (500 mg, 0,64 mmol) seguendo le procedure descritte per la 3'-desdimetilammino-3',4'-deidro-eritromicina A ossima, preparata come descritto nella domanda di brevetto internazionale WO 00/42055 esempio 5 a nome Zambon Group. La purificazione attraverso Variant Mega bond Elut (Silica 10 g cartridge, eluente da CH_2Cl_2 a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5) ha dato l'intermedio 19 (150 mg, 32% resa) come solido bianco.

 $[M+1]^+ 718$

Esempio 38

Preparazione del composto 17

Il composto 17 è stato preparato dall'intermedio 19 (720 mg, 0,92 mmol) seguendo le procedure descritte per il composto 1. La purificazione attraverso Variant Mega bond Elut (Silica 10 g cartridge, eluente da CH_2Cl_2 a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100/1) ha dato il composto 17 (130 mg, 68% resa) come solido bianco.

 $[M+1]^+ 560$

Esempio 39

Preparazione dell'intermedio 20

L'intermedio 20 è stato preparato dall'intermedio 19 (143 mg, 0,20 mmol) seguendo le procedure descritte per la 3'-desdimetilammino-eritromicina A ossima, preparata come descritto nella domanda di brevetto internazionale WO

00/42055 esempio 6 a nome Zambon Group. Dopo filtrazione attraverso un setto di celite ed evaporazione sotto vuoto è stato ottenuto l'intermedio 20 puro (120 mg, 83,3% resa) come solido bianco.

$[M+1]^+$ 720

Esempio 40

Preparazione del composto 18

Il composto 18 è stato preparato dall'intermedio 20 (720 mg, 0,92 mmol) seguendo le procedure descritte per il composto 1. La purificazione attraverso cromatografia Biotage (Silica 12M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100/1,5) ha dato il composto 18 (121 mg, 66% resa) come solido bianco.

$[M+1]^+$ 562

Esempio 41

Preparazione del 2-[2-[(tiazol-2-il-metil)-ammino]-etilammino]-etanolo (intermedio 21)

Ad una soluzione di 2-(2-amminoetilammino)-etanolo (13,35 g, 128 mmol) in etanolo anidro sono stati aggiunti in sequenza setacci molecolari 3A (22,5 g) e una soluzione di 2-tiazol-carbossialdeide (14,5 g, 128 mmol) in etanolo (90 ml). La miscela di reazione è stata agitata per 4 ore, filtrata attraverso un setto di celite lavando con etanolo (100 ml) e messo in un beuta ad alta pressione. Dopo essere stata addizionata con acido acetico (3 ml) e Pd (10% su C, 2g) la soluzione è stata introdotta in una apparecchiatura di Parr e dopo molti cicli di idrogenazione agitata per 2 giorni in atmosfera di idrogeno a 40 p.s.i.. La miscela di reazione è stata filtrata su un setto di celite, evaporata sotto vuoto e purificata attraverso una cromatografia flash (silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 80/20/10) a dare 2-[2-



[(tiazol-2-il-metil)-ammino]-etilammino]-etanolo (15,4 g, 60% resa) come olio marrone.

$[M+1]^+$ 202

Esempio 41

Preparazione dell'acido carbammico [2-(allilossicarbonil-tiazol-2-il-metil-ammino)-etil]-(2-idrossietil)-allil estere
(intermedio 22)

Una soluzione dell'intermedio 21 (1,16 g, 5,76 mmol) e K_2CO_3 (1,14 g, 8,4 mmol) in CH_2Cl_2 (30 ml) e H_2O (50 ml) è stata addizionata con una soluzione, a $0^\circ C$ per gocciolamento in 30 minuti, di allil formiato (1,22 ml, 11,5 mmol) in CH_2Cl_2 (30 ml). Dopo essere stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore e diluita con K_2CO_3 (50 ml di una soluzione acquosa al 10%) lo strato organico è stato separato e la fase acquosa estratta con CH_2Cl_2 (2 x 40 ml). La fase organica riunita è stata lavata con acido citrico (50 ml di una soluzione acquosa al 5%), anidrificata con sodio solfato, filtrata ed evaporata dal solvente e purificata attraverso una cromatografia flash (silica, eluente $CH_2Cl_2/MeOH$ 18/1) a dare l'intermedio 22 (1,27 g, 60% resa) come olio marrone.

$[M+1]^+$ 370

Esempio 42

Preparazione dell'acido metansolfonico 2-[allilossicarbonil-[2-(allilossicarbonil-tiazol-2-il-metil-ammino)-etil]ammino]-etil estere
(intermedio 23)

Ad una soluzione dell'intermedio 22 (12,96 g, 35 mmol) e trietilammina (9,74 ml, 70 mmol) in CH_2Cl_2 (130 ml) è stata aggiunta, per gocciolamento in 15 minuti a

0°C, una soluzione di cloruro di mesile (3,64 ml, 47 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml). Dopo un'ora il materiale iniziale ha reagito e la miscela di reazione è stata diluita con CH₂Cl₂ (50 ml) e lavata con 50 ml di acido citrico al 5%, 50 ml di NaHCO₃ al 5% e una soluzione (50 ml) di NaCl al 20%. La fase organica è stata anidrificata con sodio solfato filtrata ed evaporata dal solvente sotto vuoto a dare l'intermedio 23 (1,6 g, resa quantitativa) come olio rosso immediatamente utilizzato nella successiva reazione.

[M+1]⁺ 448

Esempio 43

Preparazione dell'intermedio 24

In una beuta anidra mantenuta in atmosfera di azoto è stata preparata una soluzione di potassio tert-butilato (3,6 g, 32,1 mmol) in THF (180 ml). La miscela di reazione è stata addizionata con 3'-desdimetilammino-eritromicina A ossima (20,6 g, 29,2 mmol), agitata per 30 minuti e addizionata sequenzialmente con 18-crown-6-etere (7,72 g, 29,2 mmol) e, per gocciolamento per più di 30 minuti con una soluzione di intermedio 23 (15,7 g, 35 mmol) in THF (70 ml). Dopo 18 ore la miscela è stata evaporata sotto vuoto diluita con una soluzione di NaCl al 20% (0,5 L) ed estratta con etil acetato (3 x 0,5 L). La fase organica riunita è stata anidrificata con sodio solfato, filtrata ed evaporata dal solvente sotto vuoto e purificata attraverso una cromatografia flash (silica, eluente CH₂Cl₂/MeOH 95/5) ha dato l'intermedio 24 (20 g, 65% resa) come solido bianco.

[M+1]⁺ 1058

Esempio 44

Preparazione dell'intermedio 25

L'intermedio 25 è stato preparato da eritromicina A ossima (4,2 g, 9,82 mmol) seguendo la procedura descritta per l'intermedio 24. La purificazione attraverso cromatografia flash (silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 95/5/0,5) ha dato l'intermedio 25 (8,2 g, 76% resa) come solido.

$[\text{M}+1]^+$ 1101

Esempio 45

Preparazione dell'intermedio 26

L'intermedio 26 è stato preparato dall'intermedio 25 (1,1 g, 1 mmol) seguendo le procedure descritte per la preparazione di eritromicina A ossima N-ossido (domanda di brevetto internazionale WO 00/42055 esempio 4 a nome Zambon Group). La miscela di reazione grezza è stata evaporata sotto vuoto (due volte dopo essere stata diluita con acqua distillata e due volte dopo diluizione con CH_2Cl_2) a dare l'intermedio 26 (1 g, 90% resa) come solido sufficientemente puro per il passaggio sintetico successivo.

$[\text{M}+1]^+$ 1117

Esempio 46

Preparazione dell'intermedio 27

Ad una soluzione dell'intermedio 24 (14 g, 13,2 mmol) in CH_2Cl_2 (140 ml) mantenuta in atmosfera di Argon sono stati addizionati in sequenza morfolina (2,3 g, 2,7 mmol), trifenilfosfina (262 mg, 1 mmol) e palladio (II) acetato (75 mg, 0,34 mmol). La miscela di reazione è stata agitata per due ore, neutralizzata con acqua (50 ml), la fase organica è stata separata e quella acquosa estratta con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). La fase organica riunita è stata anidrificata con sodio solfato, filtrata ed evaporata sotto vuoto a dare un olio grezzo (13,4 g). La purificazione con

- 61 -

cromatografia a pressione atmosferica (silica 230/70 Mesh, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/9/0,9) ha dato l'intermedio 27 (9,3 g, 79% resa) come solido bianco.

L'intermedio 27 è un composto noto descritto nella domanda di brevetto internazionale WO 00/42055 esempio 9 a nome Zambon Group

Esempio 47

Preparazione dell'intermedio 28

L'intermedio 28 è stato preparato dall'intermedio 25 (1,55 g, 1,41 mmol) seguendo le procedure descritte per l'intermedio 27 sostituendo la morfolina con la pirrolidina (0,5 g, 7 mmol). La purificazione con cromatografia a pressione atmosferica (silica 230/70 Mesh, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/10/1) ha dato l'intermedio 28 (1 g, 76% resa) come solido.

$[\text{M}+1]^+ 933$

Esempio 48

Preparazione dell'intermedio 29

L'intermedio 29 è stato preparato dall'intermedio 26 (1 g, 1,41 mmol) seguendo le procedure descritte per l'intermedio 27. La purificazione con cromatografia Biotage (silica 40M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/10/1) ha dato l'intermedio 29 (0,76 g, 90% resa) come solido.

$[\text{M}+1]^+ 949$

Esempio 49

Preparazione del composto 19

Il composto 19 è stato preparato dall'intermedio 28 (600 mg, 0,64 mmol) seguendo le procedure descritte per il composto 1. Considerando che il prodotto è



- 62 -

solubile in acqua, il solido grezzo è stato sciolto in essa (50 ml) e lavato con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). La fase acquosa è stata evaporata dal solvente sotto vuoto e seccata a dare il composto 19 (480 mg, 95% resa) come solido cristallino.

 $[M+1]^+$ 775

Esempio 50

Preparazione del composto 20

Il composto 20 è stato preparato dall'intermedio 29 (450 mg, 0,47 mmol) seguendo le procedure descritte per il composto 1. La purificazione con cromatografia Biotage (silica 40M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/10/1) ha dato il composto 20 (180 mg, 49% resa) come solido bianco.

 $[M+1]^+$ 791

Esempio 51

Preparazione del composto 21

Il composto 21 è stato preparato dall'intermedio 27 (2,6 g, 2,92 mmol) seguendo le procedure descritte per il composto 1. La purificazione con cromatografia a pressione atmosferica (silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/8/0,8) ha dato il composto 21 (1,84 mg, 86% resa) come solido bianco cristallino.

 $[M+1]^+$ 732

Esempio 52

Preparazione dell'acido metansolfonico 2-(benzil-benzilossicarbonil-ammino)-etil estere

Si veda domanda di brevetto internazionale WO 96/18633 esempio 1 a nome Zambon Group

Esempio 53

Preparazione dell'intermedio 30

L'intermedio 30 è stato preparato da eritromicina A ossima (8,74 g, 11,7 mmol) e acido metansolfonico 2-(benzil-benzilossicarbonil-ammino)-etil estere (4,24 g, 11,7 mmol) seguendo la procedura descritta per l'intermedio 24. La purificazione con cromatografia flash (silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 95/5/0,5) ha dato l'intermedio 30 (8,5 g, 72% resa).

Esempio 53

Preparazione dell'intermedio 31

Ad una soluzione dell'intermedio 30 (8,5 g, 8,36 mmol) è stato aggiunto Pd/C 10% (0,85 g) e dopo tre cicli di idrogenazione, è stata agitata nell'apparecchiatura Parr in atmosfera d'idrogeno a 20 p.s.i. Dopo un'ora la miscela di reazione è stata filtrata attraverso un setto di celite, evaporata dal solvente e purificata con una cromatografia flash (silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 95/5/0,5) a dare l'intermedio 31 (5 g, 67% resa) come solido bianco.

 $[\text{M}+1]^+ 883$

Esempio 54

Preparazione del composto 22

Il composto 22 è stato preparato dall'intermedio 31 (0,5 g, 0,57 mmol) seguendo le procedure descritte per il composto 1. La purificazione con cromatografia Biotage (silica 12M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 80/4/0,4) a dare il composto 22 (0,36 mg, 87% resa) come solido bianco.

 $[\text{M}+1]^+ 725$

Esempio 55

Preparazione di Eritromicina A (E)-9-[0-[2-[6-[(2-trifluorometil-fenil)-

metilammino]-esilammino]-etil]-ossima]

(intermedio 32)

La preparazione è stata eseguita secondo quanto descritto nella domanda di brevetto internazionale WO 96/18633 esempio 19 a nome Zambon Group

Esempio 56

Preparazione dell'intermedio 33

Ad una soluzione dell'intermedio 32 (7,64 g, 8,57 mmol) in CH_2Cl_2 (60 ml) sono stati addizionati in sequenza 2-tiazol-carbossialdeide (1 g, 8,57 mmol), $\text{NaCN}(\text{BH}_3)$ (0,9 g, 13,71 mmol) e acido acetico (2 ml). La miscela di reazione è stata agitata per 16 ore, filtrata attraverso un setto di celite lavando con CH_2Cl_2 (20 ml) ed è stata diluita con una soluzione acquosa di acido acetico (pH 5, 50 ml). La soluzione acquosa è stata lavata con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml), addizionata di NaHCO_3 con il fine di raggiungere pH 8 ed estratta con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). La fase organica diluita è stata anidrificata con sodio solfato, filtrata ed evaporata sotto vuoto. La purificazione attraverso cromatografia flash (silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/10/1) ha dato l'intermedio 33 (2,04 g, 24% resa) come solido bianco.

$[\text{M}+1]^+$ 989

Esempio 57

Preparazione del composto 23

Il composto 23 è stato preparato dall'intermedio 33 (100 mg, 0,1 mmol) seguendo le procedure descritte per il composto 1. La purificazione con cromatografia Biotage (silica 12S cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 15/1/0,1) ha dato il composto 23 (50 mg, 61% resa) come solido bianco.

$[M+1]^+$ 831

Esempio 58

Preparazione di 3'-desdimetilammino-eritromicina A (E)-9-[O-[2-[2-(benzilossicarbonil-ammino)-eti]-benzilossicarbonil-ammino]-etil]-ossima]
(intermedio 34)

La preparazione è stata eseguita secondo quanto descritto nella domanda di brevetto internazionale WO 00/42055 esempio 7 a nome Zambon Group

Esempio 59

Preparazione dell'intermedio 35

Una soluzione dell'intermedio 34 (0,8 g, 1 mmol) in etanolo (16 ml) è stata addizionata di setacci molecolari (1,8 g) e 3-furaldeide (98 mg, 1 mmol) ed agitata per tre ore. Dopo filtrazione attraverso un setto di celite è stato addizionato NaBH_4 (29 mg, 0,75 mmol) alla soluzione la quale è stata agitata per un'altra ora ed evaporata sotto vuoto. Il materiale grezzo è stato dissolto in etil acetato e lavato con NaCl sat. La fase organica è stata anidrificata con sodio solfato, filtrata ed evaporata sotto vuoto. La purificazione con una cromatografia flash (silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/6/0,6) ha dato l'intermedio 35 (530 mg, 60% resa) come solido.

 $[M+1]^+$ 872

Esempio 60

Preparazione dell'intermedio 36

L'intermedio 36 è stato preparato dall'intermedio 34 (800 mg, 1 mmol) e tiofenilcarbossilaldeide (115 mg, 1 mmol) seguendo le procedure descritte per l'intermedio 35. La purificazione con una cromatografia flash (silica, eluente



$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/6/0,6) ha dato l'intermedio 36 (362 mg, 40% resa) come solido bianco.

$[\text{M}+1]^+$ 888

Esempio 61

Preparazione dell'intermedio 37

L'intermedio 37 è stato preparato dall'intermedio 34 (800 mg, 0,1 mmol) e 2-furaldeide (98 mg, 1 mmol) seguendo le procedure descritte per l'intermedio 35.

La purificazione con una cromatografia flash (silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/6/0,6) ha dato l'intermedio 37 (475 mg, 54% resa) come solido bianco.

$[\text{M}+1]^+$ 872

Esempio 62

Preparazione del composto 24

Il composto 24 è stato preparato dall'intermedio 35 (200 mg, 0,22 mmol) seguendo le procedure descritte per il composto 1. La purificazione con una cromatografia flash (silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/5/0,5) ha dato il composto 24 (120 mg, 73% resa) come solido bianco.

$[\text{M}+1]^+$ 715

Esempio 63

Preparazione del composto 25

Il composto 25 è stato preparato dall'intermedio 36 (200 mg, 0,22 mmol) seguendo le procedure descritte per il composto 1. La purificazione con una cromatografia Biotage (silica 12M, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/5/0,5) ha dato il composto 25 (130 mg, 81% resa) come solido bianco.

$[\text{M}+1]^+$ 731

- 67 -

Esempio 64

Preparazione del composto 26

Il composto 26 è stato preparato dall'intermedio 37 (200 mg, 0,23 mmol) seguendo le procedure descritte per il composto 1. La purificazione con una cromatografia Biotage (silica 12M, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/5/0,5) ha dato il composto 26 (125 mg, 76% resa) come solido bianco.

 $[\text{M}+1]^+ 715$

Esempio 65

Preparazione dell'intermedio 38

L'intermedio 38 è stato preparato da claritromicina (1 g, 1,33 mmol) seguendo le procedure descritte per l'intermedio 16. La purificazione con una cromatografia flash (silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/10/1) ha dato l'intermedio 38 (500 mg, 50% resa) come solido bianco.

 $[\text{M}+1]^+ 751$

Esempio 66

Preparazione del composto 27

Il composto 27 è stato preparato dall'intermedio 38 (202 mg, 0,27 mmol) seguendo le procedure descritte per il composto 1. La purificazione attraverso una HPLC preparativa (fase mobile acqua/acetonitrile da 95/5 a 60/40 in 10 minuti) ha dato il composto 27 (55 mg, 36% resa) come solido bianco.

 $[\text{M}+1]^+ 592$

Esempio 67

Preparazione del composto 28

Il composto 28 è stato preparato dal composto 27 (26 mg, 0,034 mmol) seguendo

le procedure descritte per la preparazione di eritromicina A ossima N-ossido (domanda di brevetto internazionale WO 00/42055 a nome Zambon Group). La miscela di reazione è stata diluita con acqua ed evaporata dal solvente (tre volte per eliminare completamente H_2O_2) e seccata a dare il composto 28 (26 g, 95% resa) come solido bianco.

$[M+1]^+$ 609

Esempio 68

Attività farmacologica in vivo:

A) Dermatite acuta da contatto.

- Animali

Sono stati utilizzati gruppi di 5-6 topi CD1 (18-24 g).

- Somministrazione dei composti

Tutti i derivati macrolidici sono stati solubilizzati in Trans-phase Delivery System (TPDS), un veicolo contenente alcool benzilico 10%, acetone 40% e isopropanolo 50%.

15 microlitri dei composti, disciolti in TPDS, sono stati applicati topicamente sulla superficie interna di una orecchia; 30 minuti dopo nella stessa area sono stati applicati 12 microlitri di una soluzione di acetato di tetradecanoil-forbolo (TPA) alla concentrazione di 0.01% disciolto in acetone.

Sei ore dopo gli animali sono stati sacrificati mediante inalazione di CO_2 .

- Valutazione dei risultati

Sono stati utilizzati due metodi per valutare l'edema auricolare:

- a) Peso di una porzione definita di pinna auricolare.
- b) Misurazione dello spessore auricolare mediante un calibro di precisione a

\$

molla.

Il grado di edema è stato calcolato sottraendo il peso o lo spessore dell'orecchio non trattato a quello dell'orecchio controlaterale trattato. Per determinare il grado di remissione dell'edema è stata quindi comparata la differenza (peso o spessore) dei gruppi trattati con TPA + macrolidi rispetto a quelli trattati con il solo TPA.

L'attività dei macrolidi è stata misurata utilizzando il metodo modificato di Zunic et coll. (1998): MDL (Lysyl) GDP, a non-toxic muramyl dipeptide derivative inhibits cytokine production by activated macrophages and protects mice from phorbol ester-and oxazolone-induced inflammation (J. Invest. Dermatol., 111(1), 77-82).

I dati relativi ad eritromicina ed azitromicina si riferiscono al trattamento in dose singola con 500 µg/orecchio.

I risultati ottenuti per alcuni composti di formula I, rappresentativi dell'intera classe, sono riportati nella seguente tabella.



Composto	Edema (inibizione %)	Metodo di misura dell'edema
Eritromicina	42	a
Azitromicina	40	a
15	31.6	a
16	72.3	a
17	41.9	a
18	54.3	a
13	77.4	a
14	71.5	a
11	70.2	a
12	87.4	a
19	28.2	b
20	49.9	b
21	74.1	b
3	65.2	a
1	65.6	a
2	36.2	a
6	30.9	a
5	53.4	a
7	45.0	a
9	32.4	a

Esempio 69

B) Infiammazione polmonare nel ratto indotta da LPS

- Somministrazione

I ratti hanno ricevuto endo-trachealmente, attraverso la via trans-orale, una singola dose di 0.4 mg/Kg di LPS (E.coli, sierotipo 026:6). La instillazione tracheale è

stata condotta sotto anestesia con alotano e dopo 20 ore dalla somministrazione endo-tracheale di LPS/sol.salina gli animali sono stati sacrificati attraverso una overdose di uretano.

- Lavaggio

I polmoni sono stati lavati con quattro aliquote di 5 ml ciascuna di sol. salina con eparina 10 UI ml^{-1} . La sospensione cellulare è stata concentrata attraverso una centrifugazione a bassa velocità e il pellet cellulare è stato sospeso.

- Conta delle cellule e differenziazione

La conta totale delle cellule è stata effettuata in un emocitometro.

La conta differenziale è stata fatta da preparazioni cytospin colorate con May-Grunwald-Giemsa (Tamaoki J., Tagaya E., Yamawaki I., Sakai N., Nagai A., Konno K., 1995. Effect of erythromycin on endotoxin-induced microvascular leakage in the rat trachea and lungs. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 151, 1582-8).

I ratti hanno ricevuto i composti da testare oralmente in dose di 100, 40 e 10 $\mu\text{mol/Kg}$ come singola dose somministrata per via orale un'ora prima dell'esposizione con LPS.

Il valore di ED/50 è la dose che ha indotto il 50% di riduzione della conta dei neutrofili nel lavaggio fluido bronchiale.

Il dato relativo ad eritromicina si riferisce ad un trattamento orale in dose singola con 130 $\mu\text{mol/Kg}$.

I risultati ottenuti per alcuni composti di formula I rappresentativi dell'intera classe sono riportati nella seguente tabella.

Composto	ED/50 $\mu\text{mol/Kg}$
eritromicina	non attiva
14	15
1	7

Esempio 70

Attività farmacologica in vitro:

Attività antibiotica

- Preparazione del test

Tutti i composti sono stati solubilizzati in DMSO come soluzione concentrata 100X ad una concentrazione di 12.8 mg/ml. La soluzione concentrata è stata diluita 1:100 nel medium di incubazione ad una concentrazione finale di 128 $\mu\text{g/ml}$ (DMSO 1% concentrazione finale). Per valutare la MIC, successive diluizioni 1:2 della soluzione concentrata 100X saranno preparate in DMSO e diluite 1:100 nel medium di incubazione.

- Metodo sperimentale

Per i composti sono state valutate le MIC (minimum inhibitory concentration) o la loro attività antibiotica a 128 $\mu\text{g/ml}$.

Le MIC sono state determinate in terreno liquido secondo la metodica descritta nel "Manual of Clinical Microbiology, 7th edition (1999), American Society for Microbiology"

I ceppi batterici utilizzati sono:

Streptococcus pneumoniae ATCC 49619

Staphylococcus aureus ATCC 29213 o ATCC 6538

Enterococcus faecalis ATCC 29212



- 73 -

Streptococcus pyogenes ATCC 19615

• Valutazione dei dati

I risultati sono espressi come MIC ($\mu\text{g/ml}$), valutata come la concentrazione più bassa della sostanza saggiata che inibisce completamente la crescita visibile a occhio nudo.

I risultati ottenuti per alcuni composti di formula I rappresentativi dell'intera classe sono riportati nella seguente tabella.

Composti	Sta.Aureus ATCC 29213 MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Str.Pneum ATCC 49619 MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Enter.Faecalis ATCC 29212 MIC ($\mu\text{g/ml}$)
Eritromicina	0.25	0.12	1
23	>128	8	64
27	>128	>128	>128
19	>128	16	>128
20	>128	>128	>128
21	>128	>128	>128
13	>128	>128	>128
3	>128	>128	>128
18	>128	>128	>128
1	>128	>128	>128
11	>128	>128	>128
12	>128	>128	>128
2	>128	>128	>128

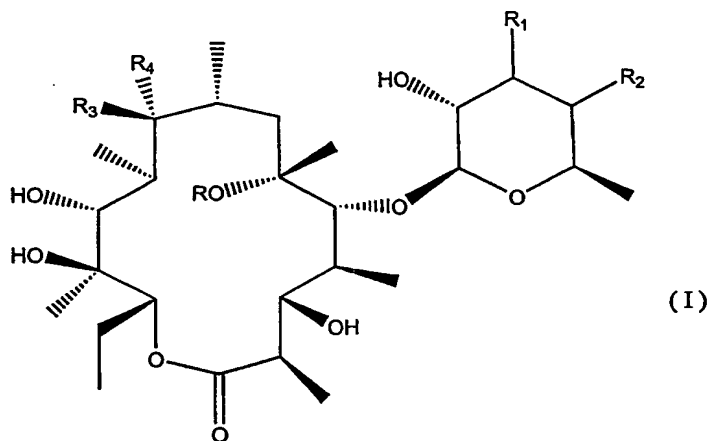


Composti	Sta.Aureus ATCC 6538 128 (µg/ml)	Str.Pyogenes ATTC 19615 128 (µg/ml)	Enter.Faecalis ATCC 29212 128 (µg/ml)
Eritromicina	0.25 µg/ml (MIC)	0.12 µg/ml (MIC)	1 µg/ml (MIC)
15	non attivo	non attivo	non attivo
26	non attivo	non attivo	non attivo
21	non attivo	non attivo	non attivo
13	non attivo	non attivo	non attivo
3	non attivo	non attivo	non attivo
18	non attivo	non attivo	non attivo
1	non attivo	non attivo	non attivo
11	non attivo	non attivo	non attivo
12	non attivo	non attivo	non attivo
2	non attivo	non attivo	non attivo

I dati riportati nella tabella indicano chiaramente che i composti di formula I, oggetto della presente invenzione, sono sostanzialmente privi di attività antibiotica.

Rivendicazioni

1) Un composto di formula

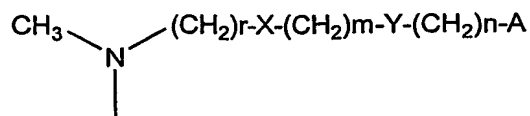


in cui

R è un atomo d' idrogeno o un metile;

R₁ è un atomo d' idrogeno, un gruppo N,N-di-(C₁-C₃)-alchilammino, un gruppo N,N-di-(C₁-C₃)-alchilammino-N-ossido, un gruppo N-(C₁-C₃)-alchil-N-benzilammino, un gruppo N-(C₁-C₄)-acil-N-(C₁-C₃)-alchilammino, un gruppo N-[N,N-dimetilammino-(C₁-C₄)-alchilammino]-acetil-N-(C₁-C₃)-alchilammino

oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo;

X rappresenta O, S, SO, SO₂, NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno, un alchile C₁-C₃ lineare o ramificato, un gruppo C₁-C₃ alcossicarbonile, un gruppo benzilossicarbonile;

Y è un gruppo C_6H_4 , un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo oppure rappresenta O, S, SO, SO_2 , NR_6 dove R_6 ha i significati sopra riportati;

r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

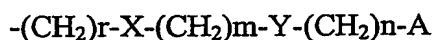
m è un numero intero compreso tra 1 e 6;

n è un numero intero compreso tra 0 e 2;

oppure R_1 assieme ad R_2 forma un legame;

R_2 è un atomo d'idrogeno oppure assieme a R_1 forma un legame;

R_3 è un ossidrile oppure assieme a R_4 forma un gruppo $=N-O-R_5$ ed R_5 è un atomo di idrogeno, un alchile C_1-C_5 lineare o ramificato, un benzile eventualmente sostituito con uno o due sostituenti scelti tra nitro, ossidrile, carbossile, ammino, alchile C_1-C_5 lineare o ramificato, gruppi C_1-C_4 alcossicarbonilici, gruppi amminocarbonilici o ciano oppure una catena di formula



in cui

r, m, n, X, Y ed A hanno i significati sopra riportati;

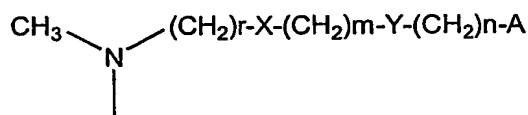
R_4 è un atomo d'idrogeno oppure assieme a R_3 forma un gruppo $=N-O-R_5$ ed R_5 ha i significati sopra riportati;

e loro sali farmaceuticamente accettabili.

2) Un composto secondo la rivendicazione 1 in cui il gruppo ossima eventualmente presente in posizione 9 ha configurazione E.

3) Un composto secondo la rivendicazione 1 in cui R_1 è un atomo d'idrogeno, un gruppo $N-(C_1-C_3)$ -alchil-N-metilammino, un gruppo $N-(C_1-C_3)$ -alchil-N-metilammino-N-ossido, un gruppo N-benzil-N-metilammino, un gruppo $N-(C_1-$

C₄)-acil-N-metilammino, un gruppo N-[N,N-dimetilammino-(C₁-C₄)-alchilammino]-acetil-N-metilammino oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo;

X è O oppure NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno, un alchile C₁-C₃ lineare o ramificato;

Y, quando n è 0, è un gruppo C₆H₄ o un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo; oppure, quando n è diverso da 0, è O oppure NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno, un alchile C₁-C₃ lineare o ramificato;

r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero scelto tra 1 e 2;

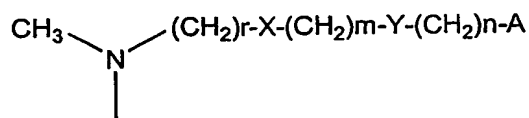
n è un numero intero compreso tra 0 e 2;

oppure R₁ assieme ad R₂ forma un legame.

4) Un composto secondo la rivendicazione 3 in cui R₁ è un atomo d'idrogeno, un gruppo N,N-dimetilammino, un gruppo N,N-dimetilammino-N-ossido, un gruppo N-benzil-N-metilammino, un gruppo N-acetil-N-metilammino, un gruppo N-[N,N-dimetilammino-(C₁-C₂)-alchilammino]-acetil-N-metilammino oppure una catena di formula



- 78 -



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo;

X rappresenta O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

Y è, quando n è 0, un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo; oppure, quando n è 1, NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

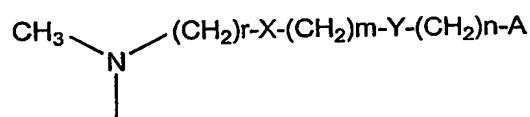
r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero scelto tra 1 e 2;

n è un numero intero scelto tra 0 e 1;

oppure R_1 assieme ad R_2 forma un legame.

5) Un composto secondo la rivendicazione 4 in cui R_1 è un atomo d'idrogeno, un gruppo N,N-dimetilammino, un gruppo N,N-dimetilammino-N-ossido, un gruppo N-benzil-N-metilammino, un gruppo N-acetil-N-metilammino, un gruppo N-[N,N-dimetilammino-etilammino]-acetil-N-metilammino oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile scelto tra tiofene, furano,

tiazolo, piridina, triazolo;

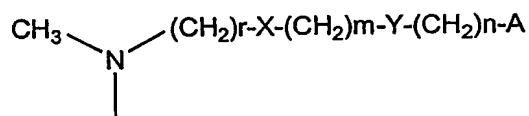
X è NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

Y è, quando n è 0, un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a scelto tra tiofene, furano, tiazolo, piridina, triazolo; oppure, quando n è 1, NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

oppure R_1 assieme ad R_2 forma un legame.

6) Un composto secondo la rivendicazione 1 in cui R_3 è un ossidrile ed R_4 è un atomo di idrogeno.

7) Un composto secondo la rivendicazione 6 in cui R_1 è un atomo d'idrogeno, un gruppo N-(C_1 - C_3)-alchil-N-metilammino, un gruppo N-(C_1 - C_3)-alchil-N-metilammino-N-ossido, un gruppo N-benzil-N-metilammino, un gruppo N-(C_1 - C_4)-acil-N-metilammino, un gruppo N-[N,N-dimetilammino-(C_1 - C_4)-alchilammino]-acetil-N-metilammino oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo;

X è O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno, un alchile C_1 - C_3 lineare o ramificato;

Y, quando n è 0, è un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo; oppure, quando n è diverso da 0, è O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno, un alchile C_1 - C_3 lineare o ramificato;

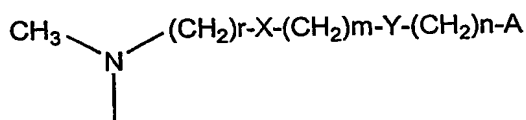
r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero scelto tra 1 e 2;

n è un numero intero compreso tra 0 e 2;

oppure R_1 assieme ad R_2 forma un legame.

8) Un composto secondo la rivendicazione 7 in cui R_1 è un atomo d'idrogeno, un gruppo N,N-dimetilammino, un gruppo N,N-dimetilammino-N-ossido, un gruppo N-benzil-N-metilammino, un gruppo N-acetil-N-metilammino, un gruppo N-[N,N-dimetilammino-(C_1 - C_2)-alchilammino]-acetil-N-metilammino oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo;

X rappresenta O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

Y è, quando n è 0, un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo; oppure, quando n è 1, NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

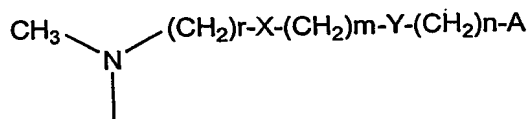
m è un numero intero scelto tra 1 e 2;

n è un numero intero scelto tra 0 e 1;

oppure R_1 assieme ad R_2 forma un legame.

9) Un composto secondo la rivendicazione 8 in cui in cui R_1 è un atomo

d'idrogeno, un gruppo N,N-dimetilammino, un gruppo N,N-dimetilammino-N-ossido, un gruppo N-benzil-N-metilammino, un gruppo N-acetil-N-metilammino, un gruppo N-[N,N-dimetilammino-etilammino]-acetil-N-metilammino oppure una catena di formula



in cui

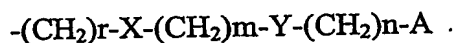
A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile scelto tra tiofene, furano, tiazolo, piridina, triazolo;

X è NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno;

Y è, quando n è 0, un gruppo C₆H₄ o un eteroarile a scelto tra tiofene, furano, tiazolo, piridina, triazolo; oppure, quando n è 1, NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno;

oppure R₁ assieme ad R₂ forma un legame.

10) Un composto secondo la rivendicazione 1 in cui R₃ assieme ad R₄ forma un gruppo =N-O-R₅ in cui R₅ è un atomo d'idrogeno, un alchile (C₁-C₃) lineare o ramificato, un benzile eventualmente sostituito con uno o due sostituenti scelti tra nitro, ossidril, carbossile, ammino, alchile (C₁-C₃) lineare o ramificato e ciano oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo;

X è O oppure NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno, un alchile C₁-C₃ lineare o



ramificato;

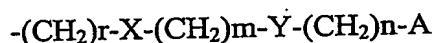
Y, quando n è 0, è un gruppo C₆H₄ o un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo; oppure, quando n è diverso da 0, è O oppure NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno, un alchile C₁-C₃ lineare o ramificato;

r è un numero intero scelto tra 1 e 2;

m è un numero intero compreso tra 1 e 6;

n è un numero intero compreso tra 0 e 2;

11) Un composto secondo la rivendicazione 10 in cui R₅ è un atomo d'idrogeno, un metile, un benzile oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo;

X rappresenta O oppure NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno;

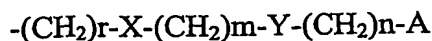
Y è, quando n è 0, un gruppo C₆H₄ o un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo; oppure, quando n è 1, NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno;

r è 2;

m è un numero intero compreso tra 1 e 6;

n è un numero intero scelto tra 0 e 1;

12) Un composto secondo la rivendicazione 11 in cui R₅ è un atomo d'idrogeno, un metile, un benzile oppure una catena di formula



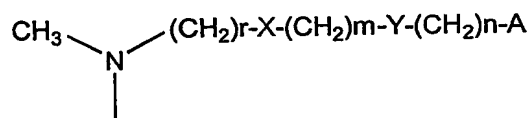
in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile scelto tra tiofene, furano, tiazolo, piridina, triazolo;

X è NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

Y è, quando n è 0, un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a scelto tra tiofene, furano, tiazolo, piridina, triazolo; oppure, quando n è 1, NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

13) Un composto secondo la rivendicazione 1 in cui R_1 è un atomo d'idrogeno, un gruppo N-(C_1-C_3)-alchil-N-metilammino, un gruppo N-(C_1-C_3)-alchil-N-metilammino-N-ossido, un gruppo N-benzil-N-metilammino, un gruppo N-(C_1-C_4)-acil-N-metilammino, un gruppo N-[N,N-dimetilammino-(C_1-C_4)-alchilammino]-acetil-N-metilammino oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo;

X rappresenta O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

Y è, quando n è 0, un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo; oppure, quando n è 1, NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

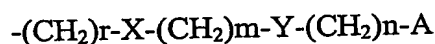
r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero scelto tra 1 e 2;

n è un numero intero scelto tra 0 e 1;

oppure R_1 assieme ad R_2 forma un legame;

contemporaneamente R_3 assieme ad R_4 forma un gruppo $=N-O-R_5$ in cui R_5 è un atomo d'idrogeno, un alchile (C_1-C_3) lineare o ramificato, un benzile eventualmente sostituito con uno o due sostituenti scelti tra nitro, ossidril, carbossile, ammino, alchile (C_1-C_3) lineare o ramificato e ciano oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo;

X è O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno, un alchile C_1-C_3 lineare o ramificato;

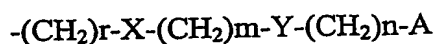
Y, quando n è 0, è un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo; oppure, quando n è diverso da 0, è O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno, un alchile C_1-C_3 lineare o ramificato;

r è un numero intero scelto tra 1 e 2;

m è un numero intero compreso tra 1 e 6;

n è un numero intero compreso tra 0 e 2;

14) Un composto secondo la rivendicazione 13 in cui R_5 è un atomo d'idrogeno, un metile, un benzile oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo;

X rappresenta O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

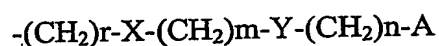
Y è, quando n è 0, un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo; oppure, quando n è 1, NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

r è 2;

m è un numero intero compreso tra 1 e 6;

n è un numero intero scelto tra 0 e 1;

15) Un composto secondo la rivendicazione 14 in cui R_5 è un atomo d'idrogeno, un metile, un benzile oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile scelto tra tiofene, furano, tiazolo, piridina, triazolo;

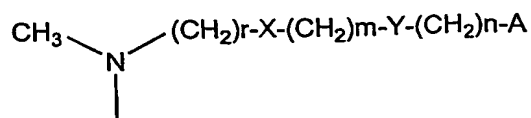
X è NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

Y è, quando n è 0, un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a scelto tra tiofene, furano, tiazolo, piridina, triazolo; oppure, quando n è 1, NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

16) Un composto secondo la rivendicazione 15 in cui R_1 è un atomo d'idrogeno, un gruppo N,N-dimetilammino, un gruppo N,N-dimetilammino-N-ossido, gruppo N-benzil-N-metilammino, un gruppo N-acetil-N-metilammino, un gruppo



N-[N,N-dimetilammino-(C₁-C₂)-alchilammino]-acetil-N-metilammino oppure una catena di formula



in cui

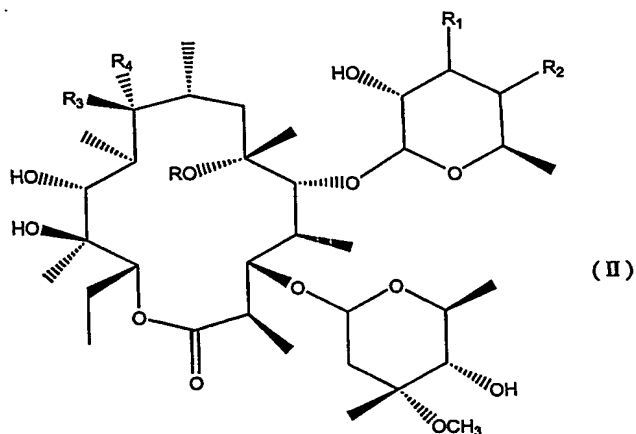
A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile scelto tra tiofene, furano, tiazolo, piridina, triazolo;

X è NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno;

Y è, quando n è 0, un gruppo C₆H₄ o un eteroarile a scelto tra tiofene, furano, tiazolo, piridina, triazolo; oppure, quando n è 1, NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno;

oppure R₁ assieme ad R₂ forma un legame.

17) Un processo per preparare un composto secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che ai derivati di eritromicina A di formula



dove R, R₁, R₂ ed R₄ sono definiti come nella rivendicazione 1;

viene rimosso l'L-cladinosio in posizione 3 attraverso una reazione di idrolisi.

18) Un processo secondo la rivendicazione 17 in cui nella formula II il sostituito

R_3 è un ossidrile ed R_4 è un atomo d'idrogeno.

19) Un processo secondo la rivendicazione 17 in cui la rimozione del cladinosoio viene effettuata attraverso una reazione di idrolisi acida catalizzata in presenza di un acido minerale e di un solvente organico protico.

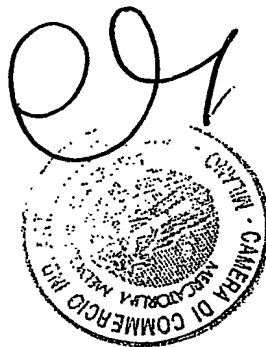
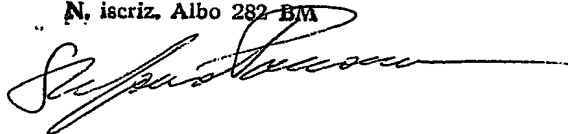
20) Una composizione farmaceutica contenente un quantitativo terapeuticamente efficace di un composto secondo la rivendicazione 1 in miscela con un veicolo farmaceuticamente accettabile.

21) Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 20 utile per il trattamento di patologie infiammatorie.

22) Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 20 utile per il trattamento di patologie respiratorie (croniche).

Stefano Panossian

N. iscriz. Albo 282-B/M



On.le MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E
DELL'ARTIGIANATO
MINISTERO DELLE ATTIVITA' PRODUTTIVE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

Oggetto: **Domanda di brevetto italiana n. MI2002A001726 depositata
il 1 Agosto 2002 a nome ZAMBON GROUP S.p.A. dal titolo:
"Macrolidi ad attività antiinfiammatoria"**

ISTANZA DI CORREZIONE E INTEGRAZIONE

Il sottoscritto Dr. Stefano Panossian in qualità di Mandatario (iscritto
all'Albo con il n. 282) della Zambon Group S.p.A., Società italiana con sede
in Vicenza, via della Chimica 9,

CHIEDE

che la domanda di brevetto in oggetto venga corretta ed integrata ai sensi
dell'Art. 49 del D.P.R. 22 Giugno 1979, n. 338.

In particolare vengono richieste le seguenti correzioni e integrazioni:

Postilla 1

A pagina 19, riga 14, dopo formula I, sostituire “,” con “,” ed eliminare il
ritorno a capo.

Postilla 2

A pagina 19, riga 21, dopo N-metilammino, sostituire “,” con “ed” e
eliminare il ritorno a capo.

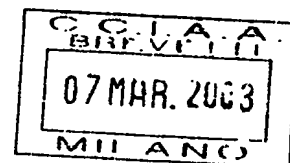
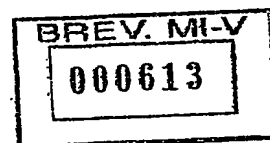
Postilla 3

A pagina 20, righe 2 e 3, “2-[2-[tiazol-2-il-metil)-ammino]-esilammino]-
etile” leggasi “2-[6-[tiazol-2-il-metil)-ammino]-esilammino]-etile”.

Postilla 4

A pagina 20, tra la riga 19 e la riga 20 inserire la seguente frase:

“I 9-idrossi derivati intermedi di formula II, ad eccezione dei composti in cui



R è un atomo di idrogeno ed R₁ è un gruppo N,N-dimetilammino o N,N-dimetilammino-N-ossido, sono nuovi”.

Postilla 5

A pagina 68, riga 17, dopo “composti” inserire “(500 µg)”.

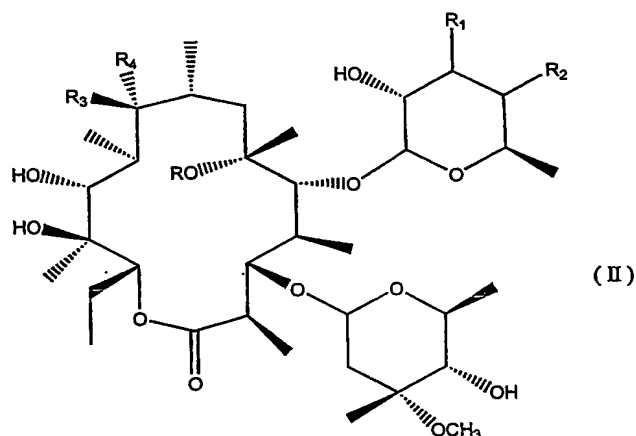
Postilla 6

A pagina 86, riga 23, dopo “R₂” inserire “, R₃”.

Postilla 7

A pagina 87, dopo la rivendicazione 19, inserire la nuova rivendicazione 20:

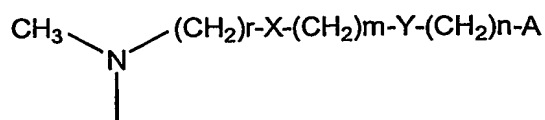
20) Un composto avente formula



in cui

R è un atomo di idrogeno o un metile;

R₁ è un atomo d' idrogeno, un gruppo N,N-di-(C₁-C₃)-alchilammino, un gruppo N,N-di-(C₁-C₃)-alchilammino-N-ossido, un gruppo N-(C₁-C₃)-alchil-N-benzilammino, un gruppo N-(C₁-C₄)-acil-N-(C₁-C₃)-alchilammino, un gruppo N-[N,N-dimetilammino-(C₁-C₄)-alchilammino]-acetil-N-(C₁-C₃)-alchilammino oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo;
X rappresenta O, S, SO, SO₂, NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno, un alchile C₁-C₃ lineare o ramificato, un gruppo C₁-C₃ alcossicarbonile, un gruppo benzilossicarbonile;

Y è un gruppo C₆H₄, un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo oppure rappresenta O, S, SO, SO₂, NR₆ dove R₆ ha i significati sopra riportati;

r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero compreso tra 1 e 6;

n è un numero intero compreso tra 0 e 2;

oppure R₁ assieme ad R₂ forma un legame;

R₂ è un atomo d'idrogeno oppure assieme a R₁ forma un legame;

R₃ è un ossidrile;

R₄ è un atomo d'idrogeno;

e loro sali farmaceuticamente accettabili;

purchè quando R è un atomo di idrogeno R₁ è diverso da un gruppo N,N-dimetilammino e da un gruppo N,N-dimetilammino-N-ossido.

Postilla 8

Dopo la nuova rivendicazione 20, inserire la nuova rivendicazione 21:

21) Un composto secondo la rivendicazione 20 in cui R è un metile ed R₁ è un gruppo N,N-dimetilammino.

Postilla 9

Dopo la nuova rivendicazione 21, inserire la nuova rivendicazione 22:

22) Un composto secondo la rivendicazione 20 in cui R è un atomo di idrogeno ed R₁ assieme ad R₂ forma un legame.

Postilla 10

Dopo la nuova rivendicazione 22, inserire la nuova rivendicazione 23:

23) Un composto secondo la rivendicazione 20 in cui R è un atomo di idrogeno ed R₁ è un gruppo N-benzil-N-metilammino.

Postilla 11

Dopo la nuova rivendicazione 23, inserire la nuova rivendicazione 24:

24) Un composto secondo la rivendicazione 20 in cui R è un atomo di idrogeno ed R₁ è un gruppo N-acetil-N-metilammino.

Postilla 12

Dopo la nuova rivendicazione 24, inserire la nuova rivendicazione 25:

25) Un composto secondo la rivendicazione 20 in cui R è un atomo di idrogeno ed R₁ è un gruppo N-[N,N-dimetilammino-etilammino]-acetil-N-metilammino.

Postilla 13

Dopo la nuova rivendicazione 25, inserire la nuova rivendicazione 26:

26) Un composto secondo la rivendicazione 20 in cui R è un atomo di idrogeno ed R₁ è un gruppo N-metil-N-3-[(tiazol-2-il-metil)-ammino]-propilammino.

Postilla 14

Dopo la nuova rivendicazione 26, inserire la nuova rivendicazione 27:

27) Un composto secondo la rivendicazione 20 in cui R è un atomo di idrogeno ed R₁ è un gruppo N-2-[2-[(tiazol-2-il-metil)-ammino]-etilammino]-etil-N-metilammino.

Postilla 15

Dopo la nuova rivendicazione 27, inserire la nuova rivendicazione 28:

28) Un composto secondo la rivendicazione 20 in cui R è un atomo di idrogeno ed R₁ è un gruppo N-2-[2-(benzilammino)-etilammino]-etil-N-metilammino.

Postilla 16

Dopo la nuova rivendicazione 28, inserire la nuova rivendicazione 29:

29) Un composto di formula de-(N-metil)-9-diidro-eritromicina A.

Postilla 17

Dopo la nuova rivendicazione 29, inserire la nuova rivendicazione 30:

30) Un composto di formula de-(N-metil)-descladinosil-9-diidro-eritromicina A.

Postilla 18

Dopo la nuova rivendicazione 30, leggesi la precedente "rivendicazione 20" come "rivendicazione 31".

Postilla 19

Dopo la nuova rivendicazione 31, leggesi la precedente "rivendicazione 21" come "rivendicazione 32".

Postilla 20

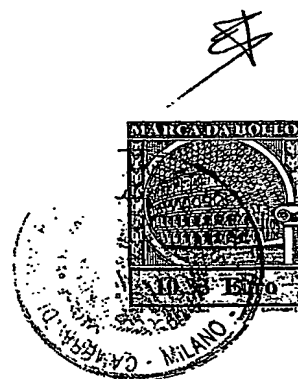
Nella rivendicazione 32, sostituire "secondo la rivendicazione 20" con "secondo la rivendicazione 31".

Postilla 21

Dopo la rivendicazione 32, leggesi la precedente "rivendicazione 22" come "rivendicazione 33".

Postilla 22

Nella rivendicazione 33, sostituire "secondo la rivendicazione 20" con "secondo la rivendicazione 31".



Postilla 23

Nella rivendicazione 33, dopo "respiratorie" eliminare "(croniche)".

Con queste correzioni e integrazioni l'oggetto e le caratteristiche dell'invenzione rivendicata rimangono identiche a quanto contenuto nella domanda inizialmente depositata.

A tale scopo si allegano i seguenti documenti:

- 1) copia delle pagine 19, 20, 68, 86, 87 debitamente postillate;
- 2) Allegato A: Elenco Postille;
- 3) Copia del testo ex-novo.

Bresso, 7 Marzo 2003

Il Mandatario

Stefano Panossian



ALLEGATO A

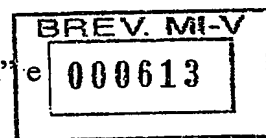
Modifiche alla domanda di brevetto italiana n. MI2002A001726 a nome
ZAMBON GROUP S.p.A. contenute in 23 postille depositate in data 7
Marzo 2003

Postilla 1

A pagina 19, riga 14, dopo formula I, sostituire “;” con “,” ed eliminare il ritorno a capo.

Postilla 2

A pagina 19, riga 21, dopo N-metilammino, sostituire “;” con “ed” e eliminare il ritorno a capo.



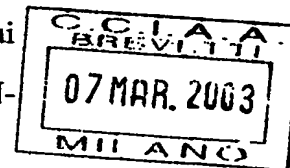
Postilla 3

A pagina 20, righe 2 e 3, “2-[2-[tiazol-2-il-metil)-ammino]-esilammino]-etile” leggasi “2-[6-[tiazol-2-il-metil)-ammino]-esilammino]-etile”.

Postilla 4

A pagina 20, tra la riga 19 e la riga 20 inserire la seguente frase:

“I 9-idrossi derivati intermedi di formula II, ad eccezione dei composti in cui R è un atomo di idrogeno ed R₁ è un gruppo N,N-dimetilammino o N,N-dimetilammino-N-ossido, sono nuovi”.



Postilla 5

A pagina 68, riga 17, dopo “composti” inserire “(500 µg)”.

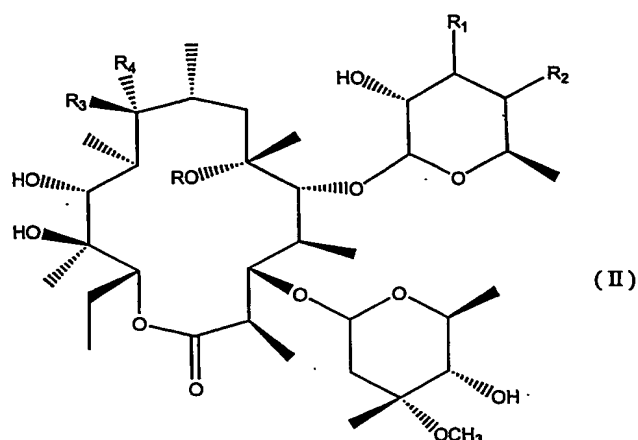
Postilla 6

A pagina 86, riga 23, dopo “R₂” inserire “, R₃”.

Postilla 7

A pagina 87, dopo la rivendicazione 19, inserire la nuova rivendicazione 20:

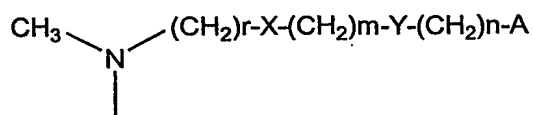
20) Un composto avente formula



in cui

R è un atomo di idrogeno o un metile;

R₁ è un atomo d' idrogeno, un gruppo N,N-di-(C₁-C₃)-alchilammino, un gruppo N,N-di-(C₁-C₃)-alchilammino-N-ossido, un gruppo N-(C₁-C₃)-alchil-N-benzilammino, un gruppo N-(C₁-C₄)-acil-N-(C₁-C₃)-alchilammino, un gruppo N-[N,N-dimetilammino-(C₁-C₄)-alchilammino]-acetil-N-(C₁-C₃)-alchilammino oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo;
X rappresenta O, S, SO, SO₂, NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno, un alchile C₁-C₃ lineare o ramificato, un gruppo C₁-C₃ alcossicarbonile, un gruppo benzilossicarbonile;

Y è un gruppo C_6H_4 , un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo oppure rappresenta O, S, SO, SO_2 , NR_6 dove R_6 ha i significati sopra riportati;

r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero compreso tra 1 e 6;

n è un numero intero compreso tra 0 e 2;

oppure R_1 assieme ad R_2 forma un legame;

R_2 è un atomo d'idrogeno oppure assieme a R_1 forma un legame;

R_3 è un ossidrile;

R_4 è un atomo d'idrogeno;

e loro sali farmaceuticamente accettabili;

purchè quando R è un atomo di idrogeno R_1 è diverso da un gruppo N,N-dimetilammino e da un gruppo N,N-dimetilammino-N-ossido.

Postilla 8

Dopo la nuova rivendicazione 20, inserire la nuova rivendicazione 21:

21) Un composto secondo la rivendicazione 20 in cui R è un metile ed R_1 è un gruppo N,N-dimetilammino.

Postilla 9

Dopo la nuova rivendicazione 21, inserire la nuova rivendicazione 22:

22) Un composto secondo la rivendicazione 20 in cui R è un atomo di idrogeno ed R_1 assieme ad R_2 forma un legame.

Postilla 10

Dopo la nuova rivendicazione 22, inserire la nuova rivendicazione 23:

23) Un composto secondo la rivendicazione 20 in cui R è un atomo di idrogeno ed R_1 è un gruppo N-benzil-N-metilammino.



Postilla 11

Dopo la nuova rivendicazione 23, inserire la nuova rivendicazione 24:

24) Un composto secondo la rivendicazione 20 in cui R è un atomo di idrogeno ed R₁ è un gruppo N-acetil-N-metilammino.

Postilla 12

Dopo la nuova rivendicazione 24, inserire la nuova rivendicazione 25:

25) Un composto secondo la rivendicazione 20 in cui R è un atomo di idrogeno ed R₁ è un gruppo N-[N,N-dimetilammino-etilammino]-acetil-N-metilammino.

Postilla 13

Dopo la nuova rivendicazione 25, inserire la nuova rivendicazione 26:

26) Un composto secondo la rivendicazione 20 in cui R è un atomo di idrogeno ed R₁ è un gruppo N-metil-N-3-[(tiazol-2-il-metil)-ammino]-propilammino.

Postilla 14

Dopo la nuova rivendicazione 26, inserire la nuova rivendicazione 27:

27) Un composto secondo la rivendicazione 20 in cui R è un atomo di idrogeno ed R₁ è un gruppo N-2-[2-[(tiazol-2-il-metil)-ammino]-etilammino]-etil-N-metilammino.

Postilla 15

Dopo la nuova rivendicazione 27, inserire la nuova rivendicazione 28:

28) Un composto secondo la rivendicazione 20 in cui R è un atomo di idrogeno ed R₁ è un gruppo N-2-[2-(benzilammino)-etilammino]-etil-N-metilammino.

Postilla 16

Dopo la nuova rivendicazione 28, inserire la nuova rivendicazione 29:

29) Un composto di formula de-(N-metil)-9-diidro-eritromicina A.

Postilla 17

Dopo la nuova rivendicazione 29, inserire la nuova rivendicazione 30:

30) Un composto di formula de-(N-metil)-descladinosil-9-diidro-eritromicina A.

Postilla 18

Dopo la nuova rivendicazione 30, leggesi la precedente "rivendicazione 20" come "rivendicazione 31".

Postilla 19

Dopo la nuova rivendicazione 31, leggesi la precedente "rivendicazione 21" come "rivendicazione 32".

Postilla 20

Nella rivendicazione 32, sostituire "secondo la rivendicazione 20" con "secondo la rivendicazione 31".

Postilla 21

Dopo la rivendicazione 32, leggesi la precedente "rivendicazione 22" come "rivendicazione 33".

Postilla 22

Nella rivendicazione 33, sostituire "secondo la rivendicazione 20" con "secondo la rivendicazione 31".

Postilla 23

Nella rivendicazione 33, dopo "respiratorie" eliminare "(croniche)".

Bresso, 7 Marzo 2003

Il Mandatario

Stefano Fanossian

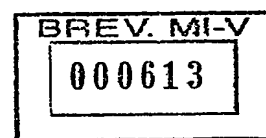
N. iscriz. Albo 282 BM



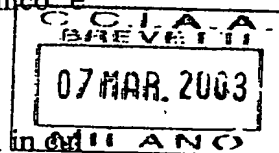
Y è, quando n è 0, un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a scelto tra tiofene, furano, tiazolo, piridina, triazolo; oppure, quando n è 1, NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

oppure R_1 assieme ad R_2 forma un legame.

Oggetto della presente invenzione sono i composti di formula I aventi configurazione Z oppure E dell'eventuale ossima in posizione 9 con una preferenza per questi ultimi.



Esempi di sali farmaceuticamente accettabili dei composti di formula I sono sali con acidi organici od inorganici quali acido cloridrico, bromidrico, iodidrico, nitrico, solforico, fosforico, acetico, tartarico, citrico, benzoico, succinico e glutarico.



Specifici esempi di composti, oggetto della presente invenzione, sono quelli in cui

R_1 , R_2 ed R_4 hanno i significati riportati in formula I;

Postilla 1

R_1 assieme ad R_2 forma un legame oppure R_1 è un atomo d'idrogeno, un gruppo N,N-dimetilammino, un gruppo N,N-dimetilammino-N-ossido, un gruppo N-benzil-N-metilammino, un gruppo N-acetil-N-metilammino, un gruppo N-[N,N-dimetilammino-etilammino]-acetil-N-metilammino, un gruppo N-metil-N-3-[(tiazol-2-il-metil)-ammino]-propilammino, un gruppo N-2-[2-[(tiazol-2-il-metil)-ammino]-etilammino]-etil-N-metilammino o un gruppo N-2-[2-(benzilammino)-etilammino]-etil-N-metilammino;

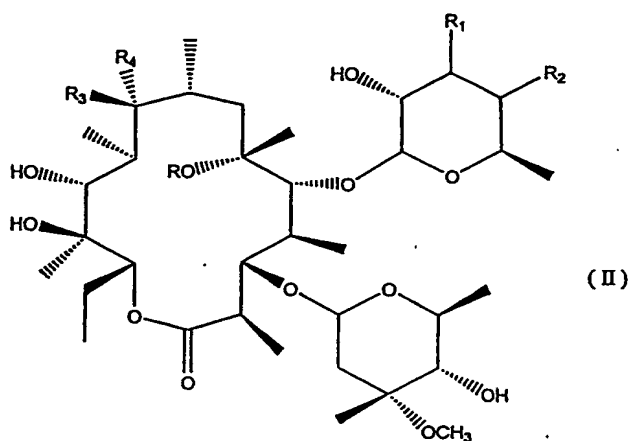
Postilla 2

R_3 è un ossidrilile oppure assieme ad R_4 forma un gruppo $=N-O-R_5$ ed R_5 è un atomo d'idrogeno, un metile, un benzile, un gruppo 2-[2-[(tiazol-2-il-metil)-ammino]-etilammino]-etile, un gruppo 2-(benzilammino)-etile, 2-[2-[(furan-2-il-metil)-ammino]-etilammino]-etile, 2-[2-[(furan-3-il-metil)-ammino]-etilammino]-

etile, 2-[2-[(tiofen-2-il-metil)-ammino]-etilammino]-etile o un gruppo 2-[2-[(tiazol-2-il-metil)-ammino]-esilammino]-etile.

Postilla 3

I composti di formula I, oggetto della presente invenzione, sono preparati seguendo uno schema di sintesi che prevede la rimozione dell'L-cladinosio in posizione 3 dai composti di formula



in cui

R, R₁, R₂, R₃ ed R₄ hanno i significati riportati per i composti di formula I.

La rimozione del cladinosio viene preferibilmente effettuata attraverso una reazione di idrolisi acida catalizzata in presenza di un acido minerale quale, ad esempio, acido solforico od acido cloridrico e di un solvente organico protico quale, ad esempio, acqua, metanolo o etanolo.

Postilla 4

I composti di formula II si ottengono da eritromicina A o 6-O-metileritromicina A (nome comune: Claritromicina) per intervento a livello del gruppo chetonico in posizione 9 ed eventualmente a livello del gruppo dimetilammino in posizione 3'. Preferibilmente, l'azione è indirizzata inizialmente sul gruppo chetonico in posizione 9; esso può essere ridotto a dare un derivato ossidrilico oppure può essere trattato con reagenti adatti ad ottenere degli ossimmino derivati che saranno



le procedure descritte per la preparazione di eritromicina A ossima N-ossido (domanda di brevetto internazionale WO 00/42055 a nome Zambon Group). La miscela di reazione è stata diluita con acqua ed evaporata dal solvente (tre volte per eliminare completamente H_2O_2) e seccata a dare il composto 28 (26 g, 95% resa) come solido bianco.

$[M+1]^+ 609$

Esempio 68

Attività farmacologica in vivo:

A) Dermatite acuta da contatto.

- Animali

Sono stati utilizzati gruppi di 5-6 topi CD1 (18-24 g).

- Somministrazione dei composti

Tutti i derivati macrolidici sono stati solubilizzati in Trans-phase Delivery System (TPDS), un veicolo contenente alcool benzilico 10%, acetone 40% e isopropanolo 50%.

15 microlitri dei composti, disciolti in TPDS, sono stati applicati topicamente sulla superficie interna di una orecchia; 30 minuti dopo nella stessa area sono stati applicati 12 microlitri di una soluzione di acetato di tetradecanoil-forbolo (TPA) alla concentrazione di 0.01% disciolto in acetone.

Postilla 5

Sei ore dopo gli animali sono stati sacrificati mediante inalazione di CO_2 .

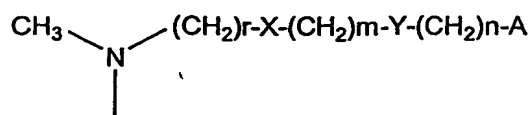
- Valutazione dei risultati

Sono stati utilizzati due metodi per valutare l'edema auricolare:

a) Peso di una porzione definita di pinna auricolare.

b) Misurazione dello spessore auricolare mediante un calibro di precisione a

N-[N,N-dimetilammino-(C₁-C₂)-alchilammino]-acetil-N-metilammino oppure una catena di formula



in cui

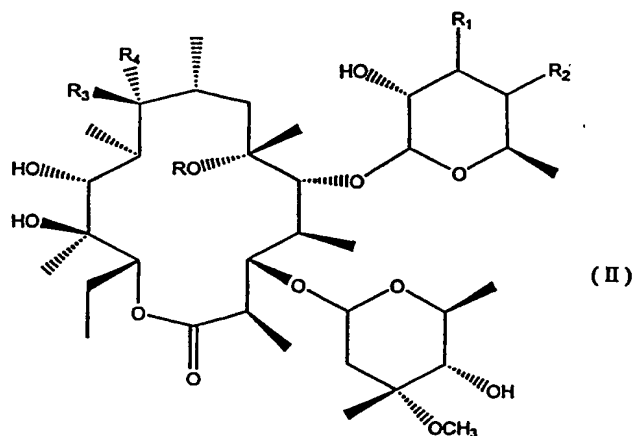
A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile scelto tra tiofene, furano, tiazolo, piridina, triazolo;

X è NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno;

Y è, quando n è 0, un gruppo C₆H₄ o un eteroarile a scelto tra tiofene, furano, tiazolo, piridina, triazolo; oppure, quando n è 1, NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno;

oppure R₁ assieme ad R₂ forma un legame.

17) Un processo per preparare un composto secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che ai derivati di eritromicina A di formula



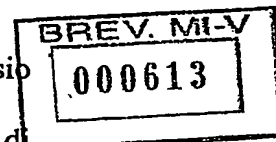
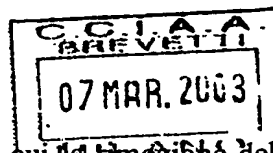
dove R, R₁, R₂ ed R₄ sono definiti come nella rivendicazione 1;

Postilla 6

viene rimosso l'L-cladinosio in posizione 3 attraverso una reazione di idrolisi.

18) Un processo secondo la rivendicazione 17 in cui nella formula II il sostituito

R_3 è un ossidril e R_4 è un atomo d'idrogeno.



19) Un processo secondo la rivendicazione 17 in cui la rimozione del cladinolo viene effettuata attraverso una reazione di idrolisi acida catalizzata in presenza di un acido minerale e di un solvente organico protico.

da Postilla 7
a Postilla 17

Postilla 18 20) Una composizione farmaceutica contenente un quantitativo terapeuticamente efficace di un composto secondo la rivendicazione 1 in miscela con un veicolo farmaceuticamente accettabile.

Postilla 19 21) Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 20 utile per il Postilla 20 trattamento di patologie infiammatorie.

Postilla 21 22) Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 20 utile per il Postilla 22 trattamento di patologie respiratorie (croniche).

Postilla 23

Stefano Panossian
N. iscriz. Albo 282-BM